

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THESE

N° 228

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe GALIAN

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 25 Décembre 1932, à PARIS (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 19 63

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE HISTOGENETIQUE
DES SCLEROSES PULMONAIRES PRIMITIVES

Président : Monsieur Jacques DELARUE (Professeur)

D. P. TAIB

8. Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI°

1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1963

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Philippe GALIAN

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 25 Décembre 1932 à PARIS (Seine)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE HISTOGENETIQUE
DES SCLEROSES PULMONAIRES PRIMITIVES

-:-

Président : Monsieur Jacques DELARUE (Professeur)

-:-

D. P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1963





Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAVIER (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONOD (R), MOUQUIN (M), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L), VERNE (J)

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR CORDIER (G)
2e ASSESSEUR CASTAIGNE

I - PROFESSEURS

I°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.F)
	{ SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	N
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (Bactér. et vir.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	N....
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

MM.

Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générale	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L)
	{ BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et chi- rurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Melle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirur- gicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	N...
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	LEGER (L)
Cliniques chi- (Hôtel-Dieu	PATEL (J)
rurgicales (Pitié	CORDIER (C)
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	SICARD (A)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	F. de GAUDART d'ALLAINES

Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
(Boucicaut)	LENEGRE (J)
(Broussais)	SOULIE (P)
(Cochin)	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médicales (Cochin)	BROUET (G)
(Hôtel-Dieu)	BARIETY (M)
(Lariboisière)	SEZE (S.de)
(Pitié)	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine)	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obs- (Baudelocque	LACOMME (M)
tétricales (Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)

MM.

Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicale	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	(BOUR (H)
	(LHERMITTE (F)
	(PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCE-AGREGES

MM.

Anatomie	(CABROL (C)
	(COUINAUD (C)
	(GILLOT (C)
	(OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS
	pr.s. ch.
	(ABELANET (R)
	(BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	{ CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch)m.conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	{ KERN (E.) VOURC'H (G) BARBIER (P)
Bactériologie	{ CHRISTOL (D) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	{ BAULIEU (Et)m.conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P) KRUEH (J) JEROME (H)
Biologie appliquée à l'Educa- tion Physique et aux Sports }	PLAS -(F)
Carcinologie	{ BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Dermato-Syphiligraphie	{ CIVATTE (J) DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	{ LEDOUX-LEBARD (G) BESSIS (M)
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	{ COUJARD (R)pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	{ BESANÇON (F) CORNET (A)
Hygiène	{ BOYER (J)pr.s.ch. BLANCHER (G) CORRE-HURST (Mme L) SAPIN-JALOUSTRE (H)
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R) DUPONT (V)

MM.

Médecine légale	{ FOURNIER (E)
	{ GUENIOT (M)
	{ HADENGUE (A)
Médecine du travail	{ ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	{ PERTUISET (B)
	{ GRANJON (A)
	{ HERVET (E)
	{ Le LORIER (G)
	{ LEVY (J)
	{ MORIN (P)
Obstétrique	{ MUSSET (R)
	{ ROBEY (M)
	{ SENEZE (J)
	{ SUREAU (C)
	{ THOYER-ROZAT (J)
	{ BREGEAT (P)
Ophtalmologie	{ DUBOIS (A)
	{ SARAUX (E)
	{ JUDET (R)
Orthopédie	{ MEARY (R)
	{ POSTEL (M)
	{ RAMADIER (J)
	{ DEBAIN (J)
Oto-rhino-laryngologie	{ PIALOUX (P)
	{ GOLVAN (Y)
Parasitologie	{ LAPIERRE (J)
	{ BARCAT (J)
	{ BINET (J.P)
	{ CAUCHOIX (J)
	{ CERBONNET (G)
	{ CHATELIN (C.L)
	{ DUBOST (Ch.)
	{ DUBOST (Cl.)
Pathologie chirurgicale	{ FAUREL (J)
	{ FLABEAU (F)
	{ GARBAY (M)
	{ GARNIER (H)
	{ GAUDART-d'ALLAINES
	{ (Cl.de)
	{ GERMAIN (A)
	{ LATASTE (J)
	{ LEVEQUE (B)
	{ LOYGUE (J)
	{ MERCADIER (M)

	MM.
Pathologie chirurgicale....	(NATALI (J) PELLERIN (D) PERROTIN (J) ROBERT (H) (THOMERET (G)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J) BENHAMOU (J.P.) BERTHAUX (P) BOIVIN (P) CROSNIER (J) HARTMANN (L) LOEPER (J) MAURICE (J) MIKOL (Cl) RICHET (G) (AUSSANNAIRE (M)
Pathologie expérimentale..	(BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISSAUD (H) BROCCARD (H) BUGE (A) CATINAT (J) CHRETIEN (J) COBLENTZ (B) CONTAMIN (F) COURY (C) ETIENNE (J.P) FREZAL (J) FRITEL (D) HENNEQUET (A) HIMBERT (J) HOUSSET (E) LAROCHÉ (Cl) LESOBRE (R) MACREZ (C) MOREAU (L) NICK (J) ROYER (P) TOURNEUR (R) (WOLFROMM (R)
Pathologie médicale	(LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	(

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P) POLONOVSKI (C) ROSSIER (A) VIALATTE (J)
Pharmacologie	(BOISSIER (J) LECHAT (P) BARRES (G) DEJOURS (P)
Physiologie	(DURAND (J) GIRARD m.conf. HUGELIN (A) SCHERRER (J) CHANTEUR (J) GOUGEROT (L)m.conf. pr.s.ch.
Physique médicale	(GREMY (F.)m.conf. MILHAUD (G) PELLERIN (P) ROUCAYROL (J.Cl) TUBIANA (M)m.conf.
Pneumo-ptisiologie	(KREIS (B) MEYER (A) RENAULT (P)
Psychiatrie	(PICHOT (P) DENIKER (P) DUCHE (D)
Psychiatrie infantile	(FLAVIGNY (H) LAPRESLE (J) DELBARRE (F)
Rhumatologie	(CERNEA (P) CHAPUT(Mme A)m.c.agr. GRELLET (M)
Stomatologie	(CHASSAGNE (P) LAMOTTE (M) MARCHE (J)
Thérapeutique	(AUVERT (J) MOULONGUET (A) QUENU (L)
Urologie	

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Anatomie	MM. DEBEYRE (J)
----------	--------------------

MM.

Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P)
	{ AMELINE (A)pr.s.ch.
	{ VERNE (J.M)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M)
	{ RAMBERT (P)
	{ THIEFFERY (S)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J)
	{ MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P)
	{ OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROP(P)pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	} M le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'His- toire de la Médecine	
Conservateur	
	Mlle DUMAITRE (P)
	{ Mmes CONTET (J), FORGET (F)
Bibliothécaires	{ Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G)
	{ QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Jacques DELARUE,
Professeur d'Anatomie Pathologique à
la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin-Chef de l'Hospice Paul-Brousse,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a toujours
témoigné la plus grande
bienveillance et nous
fait aujourd'hui l'hon-
neur de présider cette
thèse

Qu'il trouve ici l'expression
de notre gratitude

.

A Mademoiselle P. GAUTHIER-VILLARS,
Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris,

En témoignage de notre
profonde et respectueuse
admiration

A notre Maître,

Le Docteur J. ROUJEAU,

Médecin-Assistant des Hôpitaux de
Paris,

Chef du Service d'Anatomie Pathologique
du Centre Hospitalier de Saint-Denis,
Chef des Travaux Pratiques d'Anatomie
Pathologique à la Faculté de Médecine
de Paris,

Dont l'amitié, les
conseils et l'enseigne-
ment journalier ne nous
ont jamais fait défaut
depuis qu'il nous ac-
cueillit dans son labo-
ratoire.

Il nous a suggéré le
sujet de cette thèse
et en a surveillé
l'accomplissement

Qu'il trouve ici l'assu-
rance de notre recon-
naissance et de notre
profond attachement.

A nos Maîtres d'Externat,
Monsieur le Professeur J. MATHEY,
Monsieur le Docteur R. EVEN,
Monsieur le Professeur A. LEMAIRE,
Monsieur le Professeur M. LAMY,
Monsieur le Professeur J. HAMBURGER,

Qu'ils soient assurés de
notre reconnaissance
pour l'enseignement qu'ils
nous ont prodigué

CONTRIBUTION A
L'ETUDE HISTOGENETIQUE DES
SCLEROSES PULMONAIRES PRIMITIVES

-:-:-

INTRODUCTION

-:-

HAMMAM et RICH rapportent pour la première fois en 1935, trois observations d'une maladie caractérisée par une insuffisance respiratoire mortelle en quelques semaines, sans aucune étiologie décelable. Anatomiquement ces auteurs décrivent une fibrose pulmonaire systématisée, diffuse et extensive, avec métaplasie cubique du revêtement alvéolaire et membranes hyalines en bordure de certains alvéoles.

En 1956, SCADDING fait état de douze cas d'une affection également fatale, dans un tableau d'insuffisance respiratoire chronique évoluant en trois ou quatre ans. La description anatomique rappelle celle du syndrome d'Hamman et Rich ; il s'agit d'une sclérose interstitielle, avec des "bronchiolectasies kystiques" et des alvéoles tapissés d'un épithélium en métaplasie cubique et contenant des macrophages, parfois même des plasmodies.

En 1957 enfin, WALFORD et KAPLAN décrivent un certain nombre de cas de fibrose pulmonaire systématisée diffuse évoluant en six ou sept ans vers la mort avec détresse respiratoire progressive. Dans leur description anatomique, ces auteurs insistent sur l'importance d'une dystrophie élastique particu-

lière de la paroi alvéolaire, accompagnée d'une réaction plasmodiale macrophagique dans la lumière.

Il était tentant, devant les ressemblances entre les lésions anatomiques, devant la similitude du tableau clinique (la durée de l'évolution exceptée), enfin en raison de l'absence d'étiologie connue, de réunir ces trois syndromes en un même cadre, avec des aspects évolutifs aigu, subaigu ou chronique. C'est effectivement l'opinion de nombreux auteurs aujourd'hui. SCADDING le premier, pensait que ses observations pouvaient raisonnablement être considérées comme des formes chroniques du syndrome de Hammam et Rich, mais il n'osait l'affirmer.

Quoi qu'il en soit, l'étiologie des fibroses pulmonaires primitives demeure obscure : l'étiologie virale, l'allergie, les maladies du collagène, la maladie rhumatoïde, voire le rhumatisme articulaire aigu ont été incriminés tour à tour sans qu'aucun argument décisif n'entraîne la conviction. Le fait qu'il existe indiscutablement des formes familiales du syndrome de Hammam et Rich, pour intéressant qu'il soit, ne jette pas de lumière nouvelle sur la cause de cette maladie.

Quelle que soit l'étiologie des fibroses pulmonaires primitives, on ne peut qu'être frappé par leur évolution progressive, inexorable. Alors que certaines fibroses secondaires, telles que l'on peut en trouver autour de cicatrices diverses, spécifiques ou non, ont une progression limitée dans l'espace et dans le temps, les scléroses primitives au contraire se propagent à l'ensemble du parenchyme pulmonaire avec une ra-

pidité variable, mais sans que rien ne puisse enrayer cette évolution.

Sachant le rôle important joué par le poumon dans le métabolisme des lipides, rôle bien connu depuis les expériences de ROGER, BINET et VERNE sur la lipodiérèse pulmonaire, sachant d'autre part, que certains lipides, introduits dans un tissu mésenchymateux sont générateurs de sclérose, nous nous sommes demandé, si des troubles de la lipodiérèse, ne pouvaient être responsables au moins de l'auto-entretien des scléroses pulmonaires primitives.

Nous n'envisageons en aucune façon le rôle déclenchant initial d'un trouble de la lipodiérèse dans la genèse des scléroses, mais simplement le rôle d'un tel trouble dans l'extension du processus après sa mise en route.

Tel est l'angle sous lequel nous avons étudié quatre cas de sclérose pulmonaire primitive que nous devons à la bienveillance du Professeur M. LAMY, du Professeur J. MARIE et du Professeur agrégé VIC-DUPONT que nous tenons à remercier tout particulièrement.

CHAPITRE I

-:-

LA STRUCTURE MESENCHYMATEUSE DU POUMON

-:-

Bien que son origine soit à la fois entoblastique et mésoblastique, le poumon adulte se présente comme un organe essentiellement mésenchymateux. Il existe en effet, une disproportion entre la faible surface du revêtement bronchique, seul d'origine épithéliale et celle beaucoup plus considérable du parenchyme. Cette inégalité n'est pas seulement anatomique mais surtout physiologique puisque c'est au niveau des parois alvéolaires, de nature strictement conjonctive que s'exerce la quasi-totalité des fonctions pulmonaires.

C'est pourquoi avant d'aborder l'étude de la charpente fibreuse du poumon, il nous paraît utile de rappeler brièvement, d'une part la composition du tissu conjonctif et d'autre part le développement embryologique de l'appareil respiratoire.

A - Structure du tissu conjonctif

Le tissu conjonctif comporte toujours, en proportions variables les structures suivantes :

- des formations fibrillaires
- une substance fondamentale amorphe enrobant celles-ci
- des cellules de types divers
- des capillaires

structures que l'on peut décrire isolément au point de vue histologique, mais dont il ne faut pas oublier les relations mutuelles sur le plan fonctionnel.

I - Les structures fibrillaires

Il est classique de distinguer les formations collagènes et les formations élastiques.

a) Les formations collagènes

L'étude au microscope électronique a permis de mettre en évidence, dans toutes les formations collagènes un même élément structural de base, la fibrille collagène primaire.

1) Les fibrilles primaires

Les plus fines fibres de collagène sont constituées de fibrilles infra-microscopiques de 100 à 200 Å réunies en faisceaux.

L'étude de ces fibrilles primaires montre l'existence d'une striation transversale périodique faite de zones alternativement claires et sombres, avec une périodicité de 640 Å. Les zones analogues sont situées au même niveau sur les fibres.

Le mécanisme de groupement des fibrilles en fibres collagènes peut être envisagé sous différents aspects, soit liaisons physico-chimiques soit substance cimentante interfibrillaire.

Classiquement on établissait une distinction formelle entre fibres collagènes et fibres de réticuline.

- Les fibres collagènes sont épaisses et colorées en rouge par le Van Gieson, en brun, par imprégnation argentique.

- Les fibres de réticuline sont plus fines et colorées en jaune par le Van Gieson, en noir, par imprégnation argentique.

En fait, des études récentes au microscope électronique ont démontré que ces deux types de fibres sont constitués de fibrilles collagènes primaires. Les différences tinc-toriales ne sont dues qu'à la quantité de substance fondamentale qui englobe les fi-brilles.

2) En deçà des fibrilles collagènes primaires, les intermédiaires entre l'état moléculaire et la fibrille sont encore mal connus. Il semble que le "pro-collagène" soit constitué de chaîne polypeptidiques de 2400 Å enroulées en hélices, réalisant des formes déjà filamenteuses.

3) Genèse des fibrilles collagènes pri-maires.

Ce problème a soulevé et soulève encore d'âpres discussions. Certains auteurs tien-nent que ces fibrilles sont "sécrétées" par les fibroblastes, d'autres au contrai-re soutiennent qu'elles sont seulement in-duites dans la substance fondamentale, au contact des fibroblastes.

Actuellement on peut admettre les faits suivants :

- On ne rencontre jamais de fibrilles primaires dans le cytoplasme des fibroblastes. Le pro-collagène est peut-être élaboré par les cellules, mais non les fibrilles.

- On peut voir des fibrilles se former dans un milieu dépourvu de cellules par un processus de polymérisations successives.

- Par contre, la conception de NAGEOTTE, selon laquelle la fibrine se transformerait en collagène, paraît infirmée. POLICARD, notamment, n'a jamais trouvé de faits de passage entre fibrine et fibrilles collagènes.

b) Les formations élastiques

Elles possèdent les caractères suivants :

- Ce sont des fibres réfringentes de 1 à 4 μ de diamètre.

- Il existe des anastomoses entre les fibres qui forment un réseau.

- Elles sont constituées d'élastine, protéine insoluble dans l'eau, très résistante aux acides et aux protéolytiques.

- Elles sont colorables par l'orceine ou le Weigert.

- Il faut enfin noter l'absence de toute fibrillation, même à l'examen infra-microscopique, en dehors des fibres collagènes qui viennent s'insérer sur elles.

- Cependant, après action d'un enzyme, l'élastase, ferment pancréatique agissant sur les muco-polysaccharides, on a pu mettre en évidence dans l'élastine deux compo-

sants essentiels :

- un système de fibrilles très fines (70 Å de diamètre) faites d'un collagène atypique sans striation transversale et dispersées sans ordonnance particulière
- une substance, riche en muco-polysaccharides (élastomucine) qui englobe les fibrilles.

Il existe donc des liens étroits entre fibres collagènes et élastiques.

La genèse des fibres élastiques est encore obscure :

- leur apparition suit toujours celle des formations collagènes
- il s'agit peut-être de fibres collagènes altérées et englobées de muco-polysaccharides.

II - La substance fondamentale

Tous les éléments sont enserrés dans une substance en apparence homogène qui constitue le véritable milieu intérieur. Cette substance est le siège des métabolismes extracellulaires, le lieu de transport et de dépôt de l'eau, des nutriments et des déchets, la voie de cheminement des cellules mobiles.

La substance fondamentale peut grosso modo revêtir trois aspects différents :

- la substance fondamentale conjonctive, les membranes basales, les espaces intercellulaires.

La substance fondamentale proprement dite

Dans les divers tissus conjonctifs, entre fibres, cellules et vaisseaux, se trouve un matériel plus ou moins amorphe, de réfringence, de viscosité et de colorabilité variables, disposé tantôt en lames, tantôt en masses sans forme définie.

a) Infrastructure

La substance fondamentale ne présente aucune structure tant à l'inframicroscope qu'au microscope optique. S'il existe une organisation, ce n'est qu'à l'échelle moléculaire.

b) Composition biochimique

La substance fondamentale conjonctive renferme de l'eau, des protéines proprement dites, divers polysaccharides, des sels inorganiques et divers métabolites. Ces substances forment entre elles des complexes labiles, constamment en voie de polymérisation et de dépolymérisation.

1) Les protéines

Environ 25 p.cent des protéines sont constitués par des protéines du plasma, en particulier des globulines. La nature exacte des protéines propres à la substance fondamentale nous est à peu près inconnue. Cette masse mal définie d'éléments protéiques renferme beaucoup de matériaux qui servent à la synthèse des protéines des cellules qui se développent dans le milieu intercellulaire. Elle semble contenir en particulier des acides aminés et des polypeptides simples. Elle constitue ce qu'on a appelé quelquefois le "pool des acides aminés".

2) Les muco-polysaccharides

Leur structure est particulièrement complexe et reste encore obscure sur bien des points. Ce sont de hauts polymères formés d'unités élémentaires (monomères) dont l'un des constituants est une hexosamine.

- Les muco-polysaccharides neutres sont une combinaison équimoléculaire d'un hexose et d'une hexosamine. Ils sont toujours solidement liés à la fraction protéique.

- Les muco-polysaccharides acides sont formés, en proportion équimoléculaire, d'un acide uronique et d'une hexosamine. Dans ce groupe seul l'acide hyaluronique et l'acide chondroïtine ont été constatés avec certitude.

L'acide hyaluronique est composé d'unités disaccharidiques constituées par l'union de l'acide glycuronique et de l'acétyl-d-glucosamine.

L'acide chondroïtine sulfurique est constitué d'unités tétrasaccharidiques résultant de l'union de deux chondrosamines (acétyl-d-galactosamine) dont la fonction alcool primaire est estérifiée par l'acide sulfurique. La fonction acide, libre de l'acide sulfurique entre en combinaison saline avec les protéines de telle sorte que le muco-polysaccharide se trouve normalement sous la forme de chondroïtine-sulfate.

3) Le complexe muco-protéique ainsi formé a la structure d'un gel, et ses caractères physico-chimiques présentent de grandes variations selon la nature, la proportion et la structure moléculaire des divers muco-

polysaccharides qui entrent en combinaison avec la protéine.

III - Les cellules du tissu conjonctif

Elles sont représentées par quatre catégories principales, en proportions variables : fibroblastes, histiocytes, plasmocytes et mastocytes.

a) Fibroblastes

Ce sont des cellules à noyau volumineux, régulier, ovoïde, à chromatine régulièrement disposée, nucléole souvent très volumineux, et à cytoplasme comportant un réticulum endoplasmique net, des sacs ergastoplasmiques, de nombreux grains de ribonucléine et parfois des vésicules adipeuses.

b) Histiocytes

Cellules très actives, présentant une morphologie changeante, allant des formes jeunes (ressemblant au lymphocyte) à des formes plus adaptées (phagocytes ...). Le noyau est irrégulier, souvent réniforme, avec chromatine accumulée sous la membrane nucléaire (membrane chromatique) et un ou deux nucléoles, plus petits que celui du fibroblaste.

Le cytoplasme présente deux parties :

- périphérique, à viscosité faible, capable de mouvements d'écoulement, siège d'émissions cytoplasmiques vers l'extérieur
- centrale, plus dense, plus granuleuse, avec structures membraneuses abondantes.

c) Plasmocytes

Ce sont des cellules régulièrement sphéri-

ques ou ovalaires, de 15 à 20 μ , à limites régulières, noyau petit et souvent excentrique, chromatine en rayon de roue. Le cytoplasme contient une grande quantité de sacs ergastoplasmiques, à la surface externe desquels adhèrent de nombreux grains de ribonucléines.

d) Mastocytes ou labrocytes

Ils contiennent de volumineuses granulations, qui possèdent des propriétés histaminiques (et non hépariniques comme on l'avait longtemps admis, l'héparine étant élaborée dans le cytoplasme intergranulaire).

e) Rapports mutuels des divers types cellulaires

Certains types cellulaires du tissu conjonctif peuvent passer de l'un à l'autre, par exemple l'histiocyte devenir un fibroblaste ou un plasmocyte. Par contre on ignore les facteurs biologiques qui commandent cette transformation.

B - Embryologie du poumon

L'appareil respiratoire procède d'une évagination ventrale de l'entoblaste, immédiatement en arrière de la dernière poche pharyngienne. Son ébauche apparaît tout d'abord sous la forme d'une gouttière profonde, médiane et longitudinale : la gouttière respiratoire. Cette gouttière s'approfondit de plus en plus, surtout dans sa partie postérieure : ainsi se forme une ébauche pulmonaire sacculaire.

La partie antérieure s'isole secondairement de plus en plus, du tube entoblastique

qui deviendra l'oesophage ; elle donnera, par allongement parallèle à la croissance de l'oesophage, le tube trachéal ouvert dans le pharynx par un orifice linéaire, la glotte.

L'ébauche pulmonaire sacculaire se bifurque très tôt en deux petits sacs situés au devant de l'oesophage et plongés dans une couche de mésenchyme : ce sont les ébauches pulmonaires droite et gauche ou bronches-souches. Celles-ci vont se ramifier au sein du mésenchyme de façon complexe : elles s'arborescent par dichotomie en émettant des rameaux ventraux, dorsaux, latéraux, qui eux-mêmes se divisent un grand nombre de fois : elles constituent ainsi une ramescence de tubes à épithélium cubique, entourés de mésenchyme.

A partir du 6e mois (à la fin duquel le foetus devient viable) les ultimes ramifications de l'arbre respiratoire subissent des transformations progressives qui se poursuivent même après la naissance. Les cavités terminales voient leur revêtement épithélial régresser et disparaître, tandis qu'elles émettent à leur périphérie des lacunes sacculaires ou futurs alvéoles ; par suite, les capillaires du mésenchyme se trouvent en rapport immédiat avec la lumière de ces nouvelles cavités.

Le développement alvéolaire s'effectue surtout à la naissance. L'air viendra remplacer le liquide - amniotique ou transsudat - qui les remplissait et le poumon entrera dans sa phase fonctionnelle.

Les ébauches pulmonaires droite et gauche, leurs ramifications, sont entourées au cours

de leur développement par des éléments mésenchymateux qui se différencieront ultérieurement en : tissu conjonctif, fibres musculaires lisses, anneaux et nodules cartilagineux de la paroi des bronches.

Très abondant au début, le mésenchyme se réduit à mesure que les ramifications bronchiques se multiplient ; finalement, il ne forme plus qu'un mince stroma entre les sacs alvéolaires. C'est dans ce mésenchyme que se développera le réseau si dense des vaisseaux.

Chaque ébauche pulmonaire se développe au début dans la paroi médiane de la gouttière pleuro-péritonéale. En s'accroissant, elle vient faire saillie dans la lumière de cette gouttière qui devient ainsi la cavité pleurale. Celle-ci s'isolera secondairement.

En conclusion, le tissu mésenchymateux progressivement envahi par les bourgeons bronchiques va former la partie fonctionnelle alvéolaire ainsi que toute la trame du squelette pulmonaire.

C - La charpente fibreuse du poumon

Le parenchyme pulmonaire est maintenu en place par une charpente conjonctive, qui non seulement joue un rôle de soutien, mais participe étroitement à la physiologie de cet organe (nutrition, échanges gazeux, divers métabolismes), de par les éléments vasculo-sanguins, lymphatiques et nerveux qu'elle contient.

Ce squelette est constitué par les grandes

coulées conjonctives qui accompagnent les axes broncho-artériels s'épanouissant dans les cloisons alvéolaires, et par la plèvre qui enveloppe parfaitement chaque poumon de manière "hermétique". Nous garderons cette distinction et ce plan pour notre description, tout en sachant que la charpente conjonctive du poumon forme un tout indissociable, et que certaines couches pleurales sont en continuité immédiate avec le stroma des cloisons interlobulaires périphériques et partant de tout le poumon.

I - La péribronche

Tout autour de la bronche, au contact de la tunique fibro-cartilagineuse et assez mal délimitée d'avec elle, s'étend une gaine de tissu conjonctif fibreux, d'épaisseur variable suivant le calibre de la bronche. C'est la péribronche, ou adventice, ou gaine péribronchique.

Elle est unie à la gaine fibreuse analogue qui entoure l'artère pulmonaire voisine. En réalité ces deux gaines n'en font qu'une, justement désignée sous le nom de gaine broncho-vasculaire. Elle est d'autre part en continuité avec les cloisons périlobulaires et par elles en rapport avec la plèvre. Entre celle-ci (couche sous-pleurale) et la paroi bronchique une union conjonctive et lymphatique est établie, très importante au point de vue pathologique. La gaine péribronchique fait partie intégrante du tissu conjonctif pulmonaire.

Disposition générale de la péri-bronche :
Sa structure est très simple. Elle est constituée de faisceaux fibreux, dirigés un peu en tous sens, avec une prédominance parallèle

à l'axe de la bronche. Entre les lames se trouvent de nombreuses fentes lymphatiques. Au niveau de l'artère, existe une assise lâche, vraie couche de mobilité qui rend l'artère tout à fait indépendante de son enveloppe et par conséquent du parenchyme pulmonaire et de ses mouvements. Cette disposition est seulement ébauchée pour la bronche.

Dans la gaine péri-broncho-vasculaire on rencontre des lobules adipeux plus ou moins abondants, suivant son épaisseur. Ils sont réduits à quelques cellules adipeuses pour les moyennes bronches.

La gaine péri-broncho-vasculaire renferme une quantité de fibres élastiques assez importante mais sans disposition prédominante particulière.

Sur le plan fonctionnel la gaine péri-broncho-vasculaire a un rôle très important :

- rôle dans le système lobaire de tension
- rôle comme voie lymphatique
- rôle dans les cheminements vasculaires et nerveux.

II - Le stroma de la paroi alvéolaire

Le stroma de la paroi alvéolaire comporte un certain nombre de formations fibrillaires. Ces formations ne sont aucunement spécifiques et sont comparables à toutes celles du tissu conjonctif en général.

Ce sont :

- les fibres collagènes
- les fibres de réticuline
- les fibres élastiques

noyées dans une substance fondamentale dont la structure intime et la physiologie nous sont encore imparfaitement connues.

a) Les fibres collagènes

Elles sont suffisamment peu abondantes, pour que certains auteurs aient pu en nier l'existence (Von EBNER 1902). En réalité, leur existence dans la paroi alvéolaire semble aujourd'hui indubitable, bien qu'elles y soient très peu développées. Il faut admettre également qu'il existe des variations physiologiques d'un sujet à l'autre.

On peut distinguer peut-être un peu arbitrairement avec ORSOS (1936), mais selon un schéma commode :

- des fibres autonomes
- des fibres collagènes juxta-élastiques accompagnant les fibres élastiques
- des fibres plus importantes accompagnant les vaisseaux

b) Les fibres de réticuline

Ce sont les fibres argyrophiles, dont la première étude importante a été l'oeuvre de MALL (1891). On peut ici aussi, distinguer schématiquement diverses catégories de fibres grillagées :

- un réseau péri-capillaire, à disposition annelée et, semble-t-il, disposé en deux couches
- un réseau alvéolaire proprement dit, dont les fibres courent dans la paroi et accompagnent, fibres collagènes et élastiques.

c) Les fibres élastiques

Classiquement on établissait une distinction entre les fibres du sac, les fibres du collet et les fibres communes. Cette distinction semble aujourd'hui un peu abusive.

Nous distinguerons avec POLICARD, un réseau abondant, à disposition annelée autour de l'orifice d'entrée de l'alvéole. Ce système correspond en fait à l'adventice du canal alvéolaire, il est plus bronchique qu'alvéolaire. C'est l'ancien groupe des "fibres du collet".

Dans les cloisons alvéolaires proprement dites, se trouvent des fibres élastiques beaucoup plus grêles et moins abondantes. Elles font défaut dans nombre d'alvéoles. Là également existent des variations physiologiques importantes.

D'autres descriptions du système élastique alvéolaire ont été faites. C'est ainsi que pour ORSOS, il existerait un système respiratoire et un système circulatoire, péri- et inter-capillaire. On distingue ainsi, un système élastique en rapport avec les bronches et un autre en rapport avec les vaisseaux. Bien que reliés l'un à l'autre, ces deux systèmes conservent une certaine indépendance.

III - La plèvre

Nous ne développerons pas ici la structure de la plèvre car elle intéresse moins directement notre sujet. Nous rappellerons seulement succinctement la description de POLICARD et GALY. Selon ces auteurs la plèvre viscéra-

le comprend cinq plans :

- En surface le revêtement mésothélial, dont l'origine prête à discussion
- La couche sous-mésothéliale, collagène peu cellulaire
- Le plan fibro-élastique superficiel
- La couche conjonctive sous-pleurale, riche en vaisseaux sanguins et lymphatiques

Cette couche est en liaison directe avec le conjonctif pulmonaire au niveau des points de jonction avec les cloisons interlobulaires.

- Le plan fibro-élastique profond, qui paraît soudé aux cloisons alvéolaires superficielles. Au niveau de l'insertion des cloisons interlobulaires, ce plan ne passe pas en pont au-dessus du carrefour, mais se réfléchit et suit la cloison.

Signalons enfin qu'il existe de nombreuses variations topographiques dans la structure de la plèvre, mais que l'aspect le plus général est celui que nous venons de décrire.

CHAPITRE II

-:-

LES SCLEROSES - GENERALITES

-:-

Ethymologiquement, le terme de sclérose définit l'état induré d'un tissu ou d'un organe (scleros = dur, gr.). La fibrose est l'état d'un tissu où l'élément fibrillaire est prédominant. Si cet état implique généralement le premier, les deux termes ne sont pas, on le voit, exactement synonymes, néanmoins l'usage pratique tend à les employer indistinctement.

Nous n'insisterons pas ici sur les aspects morphologiques, par ailleurs bien connus, des divers types de sclérose. Les distinctions entre scléroses hypertrophiques et atrophiques, entre scléroses molles et dures sont bien classiques et nous rappellerons seulement, car elles intéressent plus directement notre propos, leurs diverses variétés topographiques.

On peut schématiquement opposer :

- les scléroses périphériques ou capsulaires
- et les scléroses profondes ou viscérales.

Parmi ces dernières, deux types fondamentaux sont importants à distinguer :

- la sclérose mutilante, localisée ou diffuse

- la sclérose systématisée, ou épaissement de la trame conjonctive normale.

Précisons qu'il s'agit là d'un schéma commode et que ces différents types de scléroses peuvent se trouver associés à des degrés divers.

A - Structure histologique des scléroses

Il faut dire tout de suite que la sclérose n'est constituée par aucun élément anormal, on y retrouve les éléments habituels du tissu conjonctif. Ce qui est anormal, c'est la répartition de ces éléments et leurs rapports entre eux. Les variations de ces rapports déterminent des aspects morphologiques souvent assez différents. C'est ainsi que :

I - La sclérose jeune est riche en éléments cellulaires, fibrocytes, histiocytes, d'origine sanguine ou tissulaire. Les vaisseaux y sont abondants et la substance fondamentale est souvent oedémateuse. Par contre le contingent fibrillaire demeure relativement peu important.

II - La sclérose adulte à l'opposé est peu cellulaire, on n'y rencontre pratiquement que des fibroblastes, et les vaisseaux se sont raréfiés. Par contre les formations fibrillaires sont ici prédominantes.

Entre ces deux types extrêmes tous les intermédiaires existent.

III - Certains éléments plus spécialisés du tissu conjonctif, peuvent être sujets à des modifications au cours de la sclérose.

. Les fibres élastiques, composante normale du tissu conjonctif

- Elles peuvent être détruites par la sclérose. Elles se fragmentent tout d'abord, puis se transforment en une substance granuleuse pour disparaître enfin.

- A l'opposé il peut y avoir néoformation de tissu élastique : c'est la sclérose élastigène.

Il peut s'agir, soit d'une augmentation des fibres pré-existantes, soit d'une véritable néoformation.

On observe ce phénomène plus particulièrement dans certains viscères : foie, poumon, reins vasculaires, autour des canaux galactophores et au niveau de la peau. Les fibres élastiques sont ici, un peu différentes de la normale, elles prennent un aspect vaguement rubanné et sont plus épaisses. Leur nature n'est pas certaine.

. Le tissu musculaire lisse

- Comme les fibres élastiques, les fibres musculaires lisses peuvent être détruites ou disloquées par la sclérose.

- Dans certains cas on a décrit une hyperplasie ou une néoformation des fibres musculaires lisses, réalisant des petits myomes, mais peut-être s'agit-il d'artefacts.

. Les vaisseaux et les nerfs pré-existants sont altérés :

- Thromboses

- Epaississement des péri-nèvres et endo-nèvres

B - Mécanismes d'apparition et évolution

I - Circonstances d'apparition (Etiologie)

La sclérose se rencontre dans deux situations générales bien définies.

- . Transformation scléreuse d'un tissu conjonctif pré-existant
- . Néoproduction inflammatoire.

a) La transformation scléreuse d'un tissu conjonctif pré-existant peut se produire :

- . à la suite d'une agression inflammatoire et se voir précédée d'une prolifération cellulaire. Cet état est identique à celui que nous envisagerons au paragraphe b)

- . sans réaction cellulaire préalable.

Cette transformation est alors liée :

- . soit à des troubles nutritifs : un exemple en est celui du poumon post-radiothérapique, où la sclérose est due, au moins en partie aux altérations vasculaires.

- . soit à une dystrophie : rôle du vieillissement (atrophie testiculaire du vieillard, avec sclérose hyaline des tubes)

- . Diverses surcharges jouent également un rôle (plaques chondroïdes des vaisseaux).

b) La néoproduction inflammatoire du tissu conjonctif. C'est la cicatrice, aboutissant du tissu de granulation sur la genèse duquel nous ne pouvons nous étendre.

Dans le mode d'action de ces divers agents

étiologiques, il faut tenir compte de la nature même de cet agent, de l'intensité et surtout de la durée de l'action. En effet la sclérose suppose la durée de l'évolution ou la répétition de l'agent causal : sclérose sous-entend chronicité. Enfin la notion de terrain intervient, rappelons à ce propos le cas des chéloïdes.

II - Les tendances évolutives de la sclérose

a) La progression

La pratique médicale apprend que certaines fibroses post-inflammatoires progressent longtemps et s'étendent loin, et que par contre d'autres cessent rapidement d'augmenter.

Au moins au niveau du poumon, il semble bien que seules les scléroses systématisées aient tendance à s'accroître, tandis que les lésions mutilantes présentent surtout le caractère rétractile habituel. Cet accroissement se fait en longueur et en épaisseur, en dehors de toute intervention cellulaire, par épaissement des fibrilles collagènes primaires, et "contagion" (ou induction ?) aux extrémités de ces fibrilles.

Il semble bien que les chaînes monomères contenues dans la substance fondamentale viennent s'accoler à la fibrille pour réaliser ces modifications. Mais le fond du problème demeure inconnu.

- S'agit-il d'une altération de cette substance fondamentale qui permet la précipitation de nouvelles fibrilles au contact

des anciennes (à la manière de l'extension des cristaux dans une solution saturée) ?

- Ou d'une aptitude normale de la substance fondamentale, physiologiquement inhibée par un phénomène enzymatique ici absent ?

b) La régression

Il existe assez souvent une régression nette du volume des plages scléreuses, par réduction de l'imbibition oedémateuse et de la taille des capillaires, mais dans des cas, certes beaucoup plus rares, se produit une disparition presque complète.

Il y a donc eu dislocation des fibres collagènes

- soit par rupture des liaisons qui unissent entre elles les fibrilles primaires (rupture relativement facile par dépolymérisation de la substance fondamentale interfibrillaire).

- soit par rupture des liaisons

- entre les micelles de tropo-collagène qui forme les fibrilles
- voire entre les chaînes polypeptidiques qui constituent le tropo-collagène (mais ces liaisons de structure chimique mal connue, sont très solides et ne peuvent être rompues que par l'action d'enzymes protéolytiques).

Quoi qu'il en soit, le retour du tissu fibreux à un état de tissu conjonctif normal est possible, ce qui a donné lieu à toute une série d'essais thérapeutiques qui se sont soldés par des échecs plus fréquents que les réussites.

CHAPITRE III

-:-

LES DIFFERENTS TYPES DE SCLEROSES PULMONAIRES (+)

-:-

A - Aspects macroscopiques et topographiques des scléroses pulmonaires

Les scléroses pulmonaires possèdent un certain nombre de traits communs : outre son état de dureté anormale, le parenchyme ne crépite plus sous la pression du doigt. A la section, la partie scléreuse crie sous le couteau, et la surface de coupe apparaît lisse brillante, à peine humide.

Le siège est des plus variables. Il est cependant des régions plus fréquemment atteintes ; les zones les plus périphériques (sous-pleurales), les sommets des lobes, les régions hilaires.

L'étendue varie suivant les cas autant que le siège, allant du petit îlot parcellaire à peine perceptible, aux plages occupant le territoire de tout un lobe.

La couleur d'un foyer de sclérose tranche

(+) Nous empruntons ce chapitre dans sa quasi-totalité à une publication récente de notre maître le Dr. J. ROUJEAU (cf. Bibliographie)

toujours sur le ton des tissus environnants: le tissu cicatriciel du poumon est en général blanc ou noir. Le placard blanc offre d'ordinaire un aspect lisse et brillant, voire nacré, bien différent des infiltrats néoplasiques par exemple. Mais la sclérose pulmonaire se trouve souvent envahie par des poussières de charbon qui lui donnent une teinte allant du gris ardoisé au noir le plus opaque.

La forme : Bien qu'elle ne soit pas toujours facile à schématiser, la forme des lésions de sclérose est importante à connaître, car elle peut permettre parfois de préjuger des altérations initiales qui lui ont donné naissance. C'est ainsi que les tractus linéaires ne sont souvent, que des expansions de foyers de nécrose nodulaire situés plus profondément, que les longues et épaisses cicatrices linéaires sont souvent des pachypleurites (scissures), etc...

Mais surtout l'étude morphologique des scléroses a permis de les diviser en deux grands groupes :

- scléroses mutilantes
- scléroses systématisées

I - Les scléroses mutilantes

D'une façon générale, ces scléroses sont désordonnées. Leurs causes ont détruit au hasard, un certain nombre d'alvéoles, de lobules, de cloisons. Elles se disposent sous forme de plages plus ou moins larges, suivant les dimensions des lésions mutilantes, autour, ou au sein desquelles elles sont formées.

Lorsqu'elle est bien développée, la sclérose mutilante circonscrit le foyer de destruction d'une couronne continue (sclérose d'enkystement de Letulle). Lorsqu'il s'agit d'un foyer tuberculeux, dont la nécrose non liquéfiée a laissé persister des fibres qui dessinent l'ancienne architecture alvéolaire, on peut voir se développer des fibres de collagène au centre, (sclérose de pénétration de Tripier). La sclérose peut arriver à réaliser des foyers entièrement fibreux d'où toute trace de l'inflammation antérieure a disparu.

Il est rare d'ailleurs, que cette sclérose mutilante soit pure. Le plus souvent, existent, en périphérie des plages ou des nodules qu'elle réalise, des pointes d'extension dues à un épaississement des gaines péri-broncho-vasculaires ou des cloisons interlobaires, lésions qui entrent dans le cadre suivant.

II - Les scléroses systématisées

LETULLE définit la sclérose "systématique" comme une lésion chronique atteignant soit l'ensemble, soit l'une des parties constituantes, du tissu conjonctivo-vasculaire fondamental du poumon, mais ayant évolué sans produire de notable mutilation du parenchyme.

Cette sclérose systématique est constituée par le développement exagéré du tissu conjonctif là où il existe normalement (sclérose hyperplasique et non pas substitutive).

Ces scléroses peuvent être un peu artificiellement d'ailleurs, séparées en deux groupes :

- sclérose de la paroi alvéolaire ou pneumonie réticulée hypertrophique
- sclérose du squelette conjonctif.

a) Sclérose du squelette conjonctif

Epousant exactement le dessin de la trame conjonctive du poumon, elle se développe avant tout le long des axes broncho-vasculaires (au centre des lobules) et le long des veines (à la périphérie des lobules).

La sclérose péri-veineuse ou péri-lobulaire est bien connue, surtout dans sa forme pleurogène, et rend évident sur les coupes, le contour normalement virtuel des lobules.

La sclérose péri-broncho-artérielle, souvent très importante autour des grosses bronches, se prolonge le long des ramifications jusqu'au centre des lobules. Cette sclérose, qui double ou triple l'épaisseur des adventices, lèse en général assez peu l'artère pulmonaire élastique, beaucoup plus la péri-bronche et les glandes bronchiques.

Si ces deux aspects sont le plus souvent associés, il est cependant des cas où prédominent la sclérose péri-broncho-artérielle, tandis que les cloisons péri-lobulaires sont intactes, et d'autres au contraire (symphyse pleurale par exemple), où les travées scléreuses d'origine pleurale, n'occupent que les cloisons.

b) Pneumonie réticulée hypertrophique

Lorsque l'on examine le parenchyme atteint de cette lésion, on se rend compte qu'il paraît plus dense que normalement, avec des ca-

vités alvéolaires de taille réduite. En effet, les alvéoles sont libres, mais déformés et surtout rétrécis par un épaississement parfois énorme des cloisons alvéolaires.

On peut voir au faible grossissement, l'épaississement de la trame réticulée du poumon s'étaler en éventail d'un axe broncho-vasculaire jusqu'à la périphérie du lobule, se disposer sous la plevre comme les dents d'un peigne.

Cette lésion a une distribution commandée par la topographie des organites où elle est localisée (elle est lobaire, lobulaire, acineuse etc...). Il arrive parfois que l'on puisse trouver, d'un côté d'une cloison, des alvéoles en état de pneumonie réticulée hypertrophique et de l'autre des alvéoles normaux.

III - Les scléroses intra-alvéolaires

A côté des lésions ci-dessus qui réalisent les formes les plus fréquentes et les plus intéressantes, il faut faire une place aux organisations conjonctives des exsudats intra-alvéolaires que l'on peut rencontrer après certains épisodes pneumoniques. Ce sont les images décrites sous le nom d'alvéolites végétantes et dont l'histogénèse pose des problèmes que nous reverrons.

B - Etude histologique des scléroses pulmonaires

Les scléroses pulmonaires présentent un certain nombre de types constitutionnels dont nous présenterons tout d'abord une étude analytique avant d'envisager certains caractères particuliers.

Il faut insister tout de suite sur le caractère non spécifique de la sclérose (même dans les scléroses d'origine tuberculeuse, qui ont été l'objet de la majorité des travaux sur la question générale des scléroses pulmonaires).

I - Etude analytique

Nous envisagerons successivement divers caractères :

a) Types histologiques

1/ Scléroses collagéno-fibroblastiques

Très riches en éléments cellulaires, soit cellules rondes (lymphoïdes ou histiocytaires), soit fibroblastes et fibrocytes. Le tissu fibrillaire est représenté par de minces fibres disposées parallèlement ou en réseau, dont les mailles plus ou moins larges enserment les éléments cellulaires, ainsi que d'assez nombreux vaisseaux.

2/ Scléroses collagènes et hyalines acellulaires

Le tissu collagène a pris ici un développement exubérant, se présentant sous forme d'épais trousseaux collagènes parallèles, à structure finement fibrillaire, colorés intensément et uniformément par le bleu d'Aniline. De très rares fibrocytes constituent les seuls éléments cellulaires que l'on rencontre, avec de place en place, des plages grossièrement arrondies de "dégénérescence" hyaline. Les vaisseaux sont exceptionnellement rencontrés.

3/ Scléroses élastiques

Dans certains cas, modalité très particulière au parenchyme pulmonaire, les formations fibrillaires sont avant tout de nature élasti-

que, (soit fibres très grêles formant un fin réseau anastomotique, soit gros et courts trous-seaux placés bout à bout). Le plus souvent cette sclérose élastique est riche en éléments cellulaires variés, témoins du caractère évolutif de cette lésion.

4 / Sclérose musculaire lisse

Elle se présente sous forme de faisceaux épars dans la sclérose collagène, ou bien, mais beaucoup plus rarement, comme de véritables léiomyomes.

5 / Sclérose vasculaire

Il arrive de rencontrer de véritables aspects angiomateux, surtout dans les lésions tuberculeuses chroniques.

b) Eléments associés

On trouve souvent au sein de cette sclérose, soit des infiltrats inflammatoires polymorphes, (lymphocytes surtout, mais aussi macrophages, plasmocytes, rares polynucléaires), groupés en îlots circonscrits autour des vaisseaux ou en travées grêles entre les fibres collagènes, soit des imprégnations qui peuvent être calcaires ; pulvérulente ou massive, cette imprégnation calcaire se voit exclusivement dans les scléroses collagènes denses et hyalines, anthracosiques pures, ou sidero-anthracosiques :

- soit intra-cellulaire dans les scléroses jeunes, évolutives

- soit au sein de la substance fondamentale dans les scléroses anciennes.

c) Métaplasies des scleroses pulmonaires

La métaplasie adipeuse du tissu fibreux, est fréquente dans les gangrènes pulmonaires, rare dans la tuberculose.

La métaplasie chondroïde, rare, se voit surtout au niveau des coques pleurales.

La métaplasie osseuse, absolument exceptionnelle, n'avait jamais été rencontrée par MM BESANÇON et DELARUE dans les poumons tuberculeux, mais elle a été signalée depuis par quelques auteurs.

d) Vascularisation des scleroses

Dans certains cas, les vaisseaux sont fort peu nombreux, mais avec une paroi épaisse, dense, riche en collagène et en fibres élastiques. Leur lumière est très réduite, voire oblitérée, par un processus d'endovascularite. Il s'agit de vaisseaux préformés, englobés par le processus de sclérose.

Ailleurs, le tissu conjonctif neoformé est si richement vascularisé qu'il réalise un aspect véritablement angiomateux.

e) Absence de spécificité histologique

Par exemple, la sclérose d'étiologie tuberculeuse ne présente aucun caractère permettant la différenciation histologique.

II - Aspects histologiques en fonction du type

a) La sclérose mutilante

C'est le plus souvent une sclérose collagène-

ne dense, ou hyaline, pauvre en éléments cellulaires. Les colorations électives y montrent bien quelques fibres élastiques, mais leur petit nombre et leur disposition permettent de se rendre compte qu'elles sont bien des vestiges de l'organisation antérieure du tissu pulmonaire détruit. De même, les vaisseaux que l'on y rencontre (souvent thrombosés d'ailleurs), sont des vaisseaux préformes appartenant au poumon altéré. Cette sclérose est en principe avasculaire.

L'histogénèse de telles formations a été précisée par les travaux d'HUEBSCHMANN, puis de MM BESANÇON et DELARUE, à propos des lésions tuberculeuses. Quelle que soit la taille du foyer, on trouve dans les lésions d'alvéolite périphérique, un début d'organisation fibreuse dont l'origine a été diversement interprétée :

- Métamorphisme collagène de la fibrine (DOUBROW et FROMENT après NAGEOTTE)
- "Transformation" de la réticuline de la paroi alvéolaire (MILLER)
- Organisation du foyer tuberculeux par les cellules épithélioïdes qui deviennent des fibroblastes.

En réalité (J. DELARUE), l'apparition des fibrilles de collagène est indépendante de la métamorphose cellulaire, et se produit par métamorphisme soit de la fibrine, soit d'autres éléments (réticuline, débris nucléaires).

b) La sclérose systématique

A l'opposé, les scléroses systématiques ont habituellement l'aspect d'une prolifération

conjonctive en pleine activité. Le collagène est disposé en fibres relativement fines, parallèles ou en réseau. Elles sont riches en éléments cellulaires, et surtout en vaisseaux, formant un lacis capillaire très fourni.

Dans le cadre de ces scléroses systématiques les lésions des parois alvéolaires ont été particulièrement étudiées (surtout par MM BESANÇON et DELARUE).

La pneumonie réticulée hypertrophique se traduit par un épaississement diffus ou localisé des cloisons alvéolaires, avec diminution du calibre de l'alvéole.

Nous étudierons successivement :

- les aspects histologiques divers de la pneumonie réticulée hypertrophique
- le comportement du poumon ainsi lésé
- les conditions d'apparition de la pneumonie réticulée hypertrophique.

1/ Les divers aspects histologiques de la pneumonie réticulée hypertrophique

Ils dépendent dans chaque cas particulier, de l'allure évolutive de l'affection causale et du moment de l'observation. Plusieurs stades ont ainsi été schématisés :

. Le stade vasculo-histiocytaire, caractérisé par la multiplication des vaisseaux et la pululation d'éléments cellulaires divers dans les cloisons.

. Le stade fibroblasto-collagène, où s'ajoute aux modifications précédentes, un épaississement de la trame conjonctive ;

. Le stade dystrophique, où l'on note une organisation du tissu conjonctif sous forme de faisceaux collagènes parallèles entre eux et au grand axe de la cloison, englobant des lacs sanguins à endothélium turgescents, tandis qu'apparaît une métaplasie cubique du revêtement alvéolaire.

. Enfin au stade de sclérose diffuse, où la sclérose augmente tandis que la lumière alvéolaire se réduit de plus en plus, il finit par se produire des nodules fibreux englobant quelques cavités alvéolaires à revêtement cubique, et des amas lymphoïdes.

2/ Comportement du poumon ainsi lésé

Il apparaît macroscopiquement rétracté et rouge sombre, manifestement non ventilé.

Les substances étrangères restent incluses dans la paroi : anthracose, pigment ocre, lipiodol (qui ne se trouve que dans les zones en état de PRH), graisses (suppression de la lipodiérèse d'où accumulation de lipophages dans les cavités alvéolaires), silice.

Nous ne pouvons nous étendre sur ce problème, mais rappelons qu'expérimentalement la pneumonie réticulée hypertrophique doit précéder l'inhalation de Si O_2 pour que se produisent les lésions caractéristiques.

Ces "tatouages" peuvent d'ailleurs être mobilisés à l'occasion d'une poussée inflammatoire (crachats anthracoides des silicotiques à l'occasion des catarrhes).

3/ Conditions de survenue de la pneumonie réticulée hypertrophique

Ce type de lésion est rencontré très sou-

vent en pathologie humaine, au cours d'affections pulmonaires, cardio-vasculaires, nerveuses, endocrines, etc... Plusieurs points méritent précisions :

- Les altérations relèvent-elles d'une voie d'apport particulière de l'agent pathogène ?

Il a été longtemps admis, par exemple pour la tuberculose, qu'elles étaient dues à une infection hématogène ou lymphogène. En réalité, certaines expériences ont montré qu'une irritation aéro-gène pouvait provoquer des altérations de la charpente conjonctive.

- Sont-elles l'effet d'une virulence atténuée ou d'une résistance particulière du terrain ?

Des études faites à partir du bacille tuberculeux chez le Chien semblent montrer que les deux facteurs ci-dessus joueraient dans la genèse de la pneumonie réticulée hypertrophique.

- Les facteurs pathogéniques déterminants en seraient d'ordre neuro-végétatif ?

Les pneumonies réticulées hypertrophiques sont parfois isolées (nous les verrons un peu dans le cadre des scléroses pulmonaires primitives). Elles sont le plus souvent, au même titre d'ailleurs que la pneumonie réticulée atrophique, associées à des processus plus étendus.

c) Les scléroses intra-pulmonaires

Au décours des épisodes pneumoniques aigus, ou dans des territoires non ventilés (cancer par exemple), il arrive que le moule fibrineux

intra-alvéolaire, au lieu de subir la liquéfaction résolutive normale, s'organise à la façon des exsudats des séreuses. De la face interne de la paroi alvéolaire, s'élève un tissu de granulation (véritable bourgeon charnu) qui végète dans l'épaisseur du bloc fibreux intra-alvéolaire. Cette endo-alvéolite végétante peut ainsi transformer en un bloc scléreux des régions étendues de parenchyme.

Lorsqu'on examine ces lésions plus en détail, on voit qu'il est rare que chaque alvéole soit comblé en totalité : le plus souvent, il persiste une zone libre de toute adhérence, créant une sorte de croissant clair. Le moule fibreux intra-alvéolaire présente un point d'attache assez fin sur la paroi, et réalise une masse pédiculée en grelot.

Il semble donc qu'une lésion localisée du conjonctif de la paroi ait permis l'organisation de l'exsudat (sans doute à la façon de l'organisation d'un caillot intra-vasculaire).

L'évolution d'une telle lésion se fait en règle vers une résorption lente, secondaire au développement d'une néo-vascularisation d'origine bronchique.

III - Altérations diverses associées ou secondaires

a) La sclérose mutilante

A la sclérose mutilante s'associent souvent :

. Une sclérose périfocale, avec épaissement des cloisons interlobulaires, des gaines péri-vasculaires,

• Un emphysème périphérique, par pneumonie réticulée atrophique (de même étiologie que la pneumonie réticulée hypertrophique) ou par distension "compensatrice" ?

b) La sclerose systématique péri-broncho-vasculaire

Elle peut s'accompagner :

- d'altérations de la paroi bronchique et surtout des glandes
- de modifications du territoire alvéolaire correspondant (PRH-PRA), d'où les conséquences pathologiques que nous verrons.

c) Le problème des adénomatoses

La métaplasie mucipare ne se voit qu'au niveau des parois épaissies.

Est-elle un premier temps vers la véritable adénomatose ?

C'est ce que feraient penser certaines observations, (DELARUE, DEPIERRE et Madame HOUDART, EVEN, ROUJEAU et VIBERT), ainsi que les cas d'adénomatose sur poumons "scléro-dermiques".

C - Formes étiologiques des scléroses

Il s'agit ici d'un problème beaucoup plus clinique qu'anatomique, car il n'est pas facile lorsqu'on examine une sclérose, d'en déterminer l'origine. Nous nous contenterons de passer en revue les diverses étiologies possibles en soulignant au passage quelques particularités.

Deux grandes rubriques doivent être présentées :

- scléroses secondaires
- scléroses essentielles.

I - Les scléroses secondaires

a) Tuberculeuses

Ce sont les plus fréquentes, ce sont les plus étudiées, celles qui ont servi de base aux diverses descriptions répétées ci-dessus.

- Sclérose mutilante périfocale et de pénétration dans les lésions caséuses
- Sclérose systématisée qui peut être

- . totale, diffuse avec pachypleurite, plages hilaires d'où partent des travées en éventail, tandis que le parenchyme de consistance élastique présente une teinte verdâtre, ardoisée

- . centrale, ou à prédominance centrale

- . diffuse, mais discrète avec emphysème

- . localisée, réalisant surtout au sommet des lobes supérieurs, des lésions de "pneumonie ardoisée" centrées par un petit tubercule crétacé (foyer abortif d'Aschoff-Pühl) lui-même entouré d'une couronne emphysémateuse.

On peut rapprocher de la sclérose de la tuberculose, celle de la sarcoïdose de BBS, mutilante ou systématisée.

b) Les états infectieux divers

- . Scléroses mutilantes

- abcès

- gangrènes (encore qu'il s'associe tou-

jours surtout dans ces dernières, un certain degré de sclérose systématisée).

- . Scléroses systématisées
 - Pneumopathies virales
 - Paludisme : siégeant en un point quelconque du poumon, la sclérose se traduit par une induration de couleur brun-rougeâtre, plus sombre que celle du poumon cardiaque.

Au microscope, il existe :

- une sclérose des cloisons interlobulaires
- et surtout des altérations importantes des cloisons alvéolaires comportant :
 - . une prolifération des capillaires, qui sont d'une part dilatés, d'autre part en nombre très supérieur à la normale.
 - . une hyperproduction de fibres collagènes avec relativement peu de cellules
 - . une hyperplasie avec dystrophie élastique (les fibres sont épaissies, à peine onduleuses, formant par endroits de véritables placards).

. Scléroses intra-alvéolaires

eta pneumoniques (rôle possible des antibiotiques)

c) Les parasitoses

- Sclérose mutilante du kyste hydatique, qui refoulant autour de lui le parenchyme, crée une coque périphérique, faite d'abord d'un simple collapsus, puis d'une sclérose mutilante dans laquelle il existe parfois une véritable myomatose.

- Sclérose mutilante de l'abcès amibien

- Sclérose mutilante ou systematisée, comparable à celle de la tuberculose, dans les histoplasmoses et coccidioïdomycoses.

d) Agressions toxiques

- gaz de combat
- radiations (sans doute par atteinte vasculaire initiale)
- les pneumoconioses : qui réalisent des aspects variés
- les pneumopathies huileuses

e) Les tumeurs

- primitives ou secondaires

Sclérose du stroma en rapport avec la nécrose ou l'inflammation surajoutée

f) Les scléroses d'origine cardio-vasculaire

Elles méritent une plus longue description en raison de leur polymorphisme et de caractères plus particuliers.

Il peut s'agir en effet de sclérose mutilante (infarctus) ou systematisée (péri-artérielle, pneumonie réticulée hypertrophique).

Mais dans toutes ces lésions, on peut retrouver des faits, congestion marquée, dépôts d'hémosidérine, qui représentent la signature étiologique.

La lésion la plus intéressante à étudier nous paraît celle qui a été décrite sous le nom d'induration brune du poumon.

Macroscopiquement, les altérations affectent d'ordinaire une disposition en îlots ; fortement pigmentées et très peu aérées, ces plaques tranchent vivement sur le réseau festonné

des alvéoles périphériques cyanotiques. Ces îlots de petite taille peuvent être plus ou moins nombreux, plus ou moins confluent, mais prédominant en règle aux bases.

Histologiquement les lumières alvéolaires rétrécies contiennent de volumineux macrophages infiltrés de pigment ocre (cellules cardiaques), des éléments de morphologie variable, et des globules rouges.

Les cloisons alvéolaires sont très épaissies en raison d'une distension des capillaires, d'une prolifération des fibres collagènes, d'une hyperplasie élastique.

La paroi contient en outre un certain nombre d'amas pigmentaires dans le cytoplasme de cellules diverses.

Il s'y ajoute enfin (réalisant l'image de la sclérose cardiaque du poumon) un épaississement scléro-pigmentaire des cloisons inter-lobulaires et des axes péri-broncho-vasculaires.

II - Les scléroses essentielles

Il est difficile d'en donner une définition précise, car on groupe sous ce titre toutes les scléroses dont l'étiologie est encore inconnue, et parmi lesquelles on peut décrire :

- les dystrophies ou dysplasies congénitales
- les localisations pulmonaires des maladies "dites du collagène"
- et enfin les scléroses pulmonaires primitives.

a) Les dystrophies congénitales

Parmi celles-ci, il faut faire une place particulière aux localisations pulmonaires des phacomatoses, (Recklinghausen, sclérose tubéreuse de Bourneville, angiomatose de Van Hippel Lindau, angiomatose encéphalo-trigémisée de Sturge-Weber-Krahe), localisations qui se traduisent par des altérations systématiques (parois alvéolaires, gaines péri-bronchiques) associant :

- . une fibro-angiomatose péri-broncho-vasculaire
- . une P.R.H. avec parfois une myomatose des parois alvéolaires
- . une distension kystique de certains alvéoles.

b) Les localisations pulmonaires des maladies "dites du collagène"

Etant donné la nature mésenchymateuse du parenchyme pulmonaire, il n'est nullement surprenant de rencontrer à son niveau des altérations lors d'une atteinte diffuse du tissu conjonctif.

1/ Sclérodermie : Dans cette affection, les localisations pulmonaires (étudiées par SCHENKEL, Ann. Ana. Path. 1960) sont assez fréquentes et se caractérisent par une fibrose systématique avec pachypleurite, prédominant aux bases, avec parfois kystes alvéolaires (et dans certains cas, adénomatose pulmonaire). Du point de vue histologique, il s'agit d'une fibrose pauci - cellulaire, avec hyper-élastose (comme dans le syndrome de Walford et Kaplan), hyperplasie musculaire lisse parfois, et endofibrose artériel.

2/ Les autres "maladies du collagène" :
Dans la maladie de Wegener, l'atteinte initiale des voies respiratoires supérieures et du poumon est fréquente. L'affection se caractérise surtout par son caractère nécrotique, avec un granulome riche en cellules géantes, une angéite de type exsudatif et diffus, et parfois une sclerose diffuse bronchectasique.

Dans la périartérite noueuse, les lésions pulmonaires sont rares, et sont dues aux altérations des artères de moyen calibre.

Dans la polyarthrite chronique évolutive on a décrit des lésions de "pneumonie interstitielle" mais aussi des cicatrices en foyer, du tissu péri-broncho-vasculaire.

c) Les scléroses pulmonaires primitives

Les scléroses primitives sont voisines des précédentes par leur diffusion, par leur localisation interstitielle et leur carence étiologique, mais s'en distinguent par leur localisation exclusive au parenchyme pulmonaire.

Trois types essentiels semblent jusqu'ici avoir été individualisés (cf. à ce sujet le mémoire de Ch. SORS) :

- la fibrose interstitielle diffuse fulminante de Hammam et Rich
- la fibrose nodulaire diffuse chronique de Scadding,
- la fibrose pulmonaire avec réaction plasmocytique et altération du tissu élastique de Walford et Kaplan.

1/ Le syndrome d'Hamman et Rich

caractérisé sur le plan clinique par une évolution rapide (fulminante), ne dépassant pas quelques semaines, avec dyspnée, fièvre, signes d'I.V.D., des opacités réticulo-nodulaires disséminées.

A l'autopsie, les poumons sont parsemés de petits nodules d'aspect plus ou moins cicatriciel, correspondant à des lésions péri-bronchiolaires.

Du point de vue histologique on note :

- un épaississement des cloisons alvéolaires par un exsudat oedémateux et fibrineux, et par un granulome qui comporte des histiocytes, des plasmocytes et quelques éosinophiles ; ce granulome est vascularisé par des néo-vaisseaux à paroi hyaline et endothélium turgescent.
- une métaplasie cubique du revêtement alvéolaire, avec desquamation et nécrose de ces éléments
- la formation d'une membrane hyaline en bordure des cavités alvéolaires.

L'épaississement des parois, la prolifération et la nécrose des cellules alvéolaires rendent certaines lumières alvéolaires absolument virtuelles.

2/ La fibrose chronique nodulaire de Scadding

caractérisée sur le plan clinique, par l'association d'une dyspnée, d'une cyanose et d'un hippocratisme digital, et à la radiographie des opacités réticulo-nodulaires diffuses, plus marquées aux bases tandis que l'exploration fonctionnelle objective un

bloc alvéolo-capillaire, avec une évolution plus longue (quatre ans en moyenne).

Sur le plan histologique, il existe :

- une sclérose systématisée diffuse, avec hyperplasie réticulinique et dystrophie élastique
- des cavités pseudo-kystiques bordées d'un épithélium cubique ou cylindrique (bronchiolectasies) pour certains, alvéoles dilatés pour d'autres.
- une réaction macrophagique, parfois plasmocytique intra-alvéolaire.

3/ Le syndrome de Walford et Kaplan

Il se caractérise également par l'apparition spontanée d'une insuffisance respiratoire avec dyspnée et cyanose et sur le plan anatomique :

- une sclérose interstitielle diffuse avec discret emphyseme péri-bronchiolaire et un granulome comportant des éléments poly- et mononucléés
- mais surtout, une dystrophie élastique diffuse, frappant à la fois les parois vasculaires et les parois alvéolaires.

Ces fibres élastiques sont épaissies, dédoublées, fragmentées ; elles sont basophiles et s'impregnent de sels ferriques (Perls +) ; elles sont l'objet d'une réaction macrophagique par de multiples plasmodes..

Ces trois types de scléroses "primitives" sont particulièrement importants à connaître :

- d'une part, en raison du fait qu'on peut les considérer comme des aspects évolutifs d'un même syndrome (mêmes signes cliniques, même syndrome fonctionnel, constatations anatomiques très voisines) ;
- d'autre part, car ils réalisent histologiquement les mêmes aspects que les scléroses systématisées secondaires et que l'on peut ainsi entrevoir le mécanisme de leur histogénèse.

Au terme de cette revue rapide des divers types de scléroses pulmonaires primitives ou secondaires, il semble bien que, quelle que soit l'étiologie, l'aspect terminal soit le même, c'est-à-dire :

- épaississement global de la cloison ;
- présence de fibres collagènes ou élastiques épaissies, dystrophiques en nombre anormalement élevé, avec parfois des éléments permettant de suggérer une origine (hémosiderine dans le poumon cardiaque).

Cet aspect terminal plus ou moins évolué suivant les cas succède :

- soit à une infiltration, par multiplication locale ou apport exogène, de cellules rondes
- soit à une imbibition oedémateuse secondaire souvent à une dilatation capillaire
- soit à une turgescence de la substance fondamentale à type de fibrinoïde
- soit à des lésions qui associent différemment les états ci-dessus.

Ces divers aspects se rencontrent indifféremment, quelle que soit l'étiologie réelle

ou supposée, par exemple :

- l'oedème et l'infiltration par des cellules rondes se voient au premier stade de la pneumonie réticulée d'origine tuberculeuse, mais aussi dans le syndrome d'Hammam et Rich, que l'on peut considérer comme la phase aiguë des scléroses primitives ; c'est aussi l'image du stade initial des pneumoconioses

- la distension capillaire avec oedème et diapédèse est retrouvée aussi bien dans la tuberculose, que dans le "poumon cardiaque" que dans les réactions allergiques comme le syndrome de Loeffler.

- la dystrophie élastique, considérée par certain comme pathognomonique des scléroses primitives, et surtout du syndrome de Walford et Kaplan, se rencontre également dans le poumon cardiaque, dans le poumon paludéen. Nous voyons donc que l'aspect histologique des lésions dépend en premier lieu de leur stade évolutif, et qu'il est difficile, sinon hasardeux, de leur conférer un caractère spécifique.

Au total, nous avons séparé avant tout du point de vue morphologique les scléroses mutilantes et les scléroses systématisées. Il semble bien qu'elles puissent également différer du point de vue évolutif puisque les premières restent en règle localisées, tandis que les autres ont tendance à s'étendre localement et dans l'espace.

CHAPITRE IV

-:-

SCLEROSE ET TROUBLES DE LA LIPODIERESE

-:-

L'absence de spécificité histologique des scléroses, le caractère progressivement extensif de certaines scléroses, font poser la question du rôle de facteurs locaux dans la progression de l'affection.

Or on sait actuellement, comme William BLANC l'a exposé dans un ouvrage relativement récent, que certaines graisses et les acides gras, dans des conditions déterminées peuvent être générateurs de sclérose. On sait également le rôle important joué par le poumon dans le métabolisme des lipides. Une perturbation de cette fonction est-elle capable de déterminer ou d'entretenir par une réaction en chaîne, une sclérose pulmonaire progressive et systématisée ?

Telle est l'hypothèse que nous avons émise et à travers laquelle nous avons examiné les observations anatomo-cliniques qui nous ont été confiées.

Mais avant d'aborder ce travail proprement dit, il nous paraît nécessaire de rappeler brièvement :

- A - Le métabolisme intermédiaire des graisses et la fonction lipodiérétique du poumon

B - Le rôle sclérogène des graisses.

A - Le métabolisme intermédiaire des lipides

I - Absorption

Selon l'opinion actuelle il semble que les graisses n'aient pas besoin d'être totalement hydrolysées pour traverser la barrière intestinale. On admet que les lipases convertissent en partie les glycérides en un mélange d'acides gras, de glycérol, de mono-et diglycérides. Ces graisses partiellement hydrolysées, réalisent les conditions optimales pour être émulsionnées par les sels biliaires. Elles peuvent alors traverser la barrière intestinale, formant les chylomicrons qui vont passer dans les chylifères et de là dans le canal thoracique.

Ces graisses arrivent au foie sous forme de phospholipides, de stérides, de graisses neutres et sont ultérieurement stockées dans les dépôts sous-cutanés, le péritoine etc...

II - Catabolisme

L'utilisation des acides gras, au cours du métabolisme intermédiaire se fait en deux étapes successives : la première les transforme en acides β -cétoniques, la seconde les débite en radicaux acétyles. Ce catabolisme s'opère par le mécanisme bien connu de la β -oxydation de Knoop et plus accessoirement de l' α -oxydation, que nous ne développerons pas ici.

Au cours des quarante dernières années, un certain nombre d'auteurs ont mis en évidence le rôle important joué par le poumon dans le

catabolisme des corps gras. Parmi les travaux qui illustrèrent ce phénomène biologique, dit de "Lipodiérèse", il faut citer avant tout, en France, ceux de BINET, ROGER et VERNE, qui dosèrent rationnellement les graisses dans le coeur droit et le coeur gauche du Chien. Par cette méthode, ces auteurs constatèrent un déficit d'environ 14 p.cent pouvant s'élever jusqu'à 30 p.cent dans d'autres espèces animales.

Des expériences d'injection de substances lipidiques, dans la circulation pulmonaire ont été effectuées. Leur protocole bien que particulièrement intéressant, serait trop long à exposer ici et sortirait du cadre de notre sujet. Nous n'en retiendrons que les conclusions auxquelles elles aboutirent :

- la dégradation pulmonaire des graisses nécessite une bonne oxygénation
- elle nécessite également la présence d'un ferment lipodiérétique, dont l'extraction est possible en laissant macérer du poumon finement haché dans la glycérine, durant quelques jours.

Cette lipase pulmonaire a été particulièrement étudiée par MM DELARUE et LUDWIG (1952). Ces auteurs montrèrent qu'elle siège à des degrés divers :

- dans les septa
- autour des petits vaisseaux
- dans les bordures épithéliales des grosses bronches
- dans le cartilage, en périphérie des chondrocytes

Par contre, ils n'en rencontrèrent jamais dans les grands lipophages alvéolaires qui

sont des agents de résorption et non de digestion. C'est seulement dans les interstices où sont réalisés les échanges respiratoires que se trouve la lipase et que se produit la lipodiérèse.

Ces auteurs concluaient :

"Ce sont les altérations de ce mésenchyme pulmonaire "interstitiel" qui sont les causes des troubles et des insuffisances de la lipodiérèse".

En résumé nous constatons les trois faits suivants :

- le poumon joue un rôle important dans le catabolisme lipidique
- pour jouer son rôle il doit posséder une structure normale
- les altérations de cette structure peuvent entraîner des lésions à type d'alvéolite lipidique.

Nous verrons plus loin toute l'importance de ces conclusions et les reprendrons dans notre discussion.

B - Rôle des lipides dans la genèse des scléroses

De nombreuses expérimentations ont été faites en vue d'étudier l'action des lipides sur les tissus, en particulier par la technique des injections sous-cutanées. L'introduction d'un corps étranger dans le tissu conjonctif entraîne des réactions qui passent par des phases successives bien connues, et dont l'aspect histologique varie avec la taille, la quantité, la nature physique, la

constitution chimique, la facilité d'élimination de l'agent agresseur.

C'est ainsi que l'on a été amené à injecter différentes variétés de substances lipidiques dont nous envisagerons les plus classiques.

I - Injections de glycérides et d'hydrocarbures liquides

Les huiles animales s'enkystent en deux ou trois semaines et chaque goutte s'entoure d'une capsule de fibres collagènes. Il semble qu'elles possèdent une action fibrosante suscitant la formation de collagène. Le résultat paraît dépendre du degré de saponification, et la réaction scléreuse augmente avec la quantité d'acides gras libérés.

Les huiles végétales, provoquent au contraire une réaction essentiellement cellulaire, il ne se forme pas à leur contact de membrane fibreuse.

Les huiles minérales ne se résorbent que lentement provoquant une réaction inflammatoire banale avec une fibrose importante.

II - Injections de graisses humaines

L'évolution des lésions passe par les mêmes stades : infiltrats cellulaires, prolifération giganto-cellulaire puis fibroblastique.

Il s'agit dans ces cas de graisses complexes et pour connaître le rôle de chaque fraction lipidique, il faut recourir à l'expérimentation. Par exemple c'est la fraction acéto-soluble (mélange d'ac.gras) qui stimule la prolifération conjonctive.

III - Injections de stérols

Durant les deux premières semaines, la nécrose domine. Au cours de la 3e semaine la nécrose diminue mais les infiltrats restent abondants. Enfin au cours de la 4e semaine il se forme une sclérose dense. Ce phénomène serait essentiellement une conséquence de l'esterification alors que pour d'autres auteurs (KIMMELSTIEL et LAAS) les cristaux provoqueraient la réaction fibroblastique.

IV - Injections de lécithines, cérébrosides galacto et phospho-lipides

- Les lécithines provoquent surtout une réaction histiocytaire
- Les cérébrosides induisent également une réaction histiocytaire à laquelle s'ajoute une réaction pseudo-xanthomateuse
- Les galacto- et phospho-lipides sont phagocytés par les histiocytes qui prennent l'aspect de cellules de Gaucher.

V - Injections de glycérides solides et d'acides gras

Les effets pathogènes d'une huile dépendent en grande partie de son taux en acides gras libres ou libérables "in situ" par action enzymatique.

De nombreuses expérimentations ont été faites, il nous est impossible de les relater ici, mais de l'ensemble de ces travaux il semble que l'on puisse dégager les conclusions suivantes :

- une graisse neutre n'a pas d'action par elle-même,

- les esters liquides, qui donnent par hydrolyse des cristaux, de même que les acides non saturés, qui donnent le dérivé acido-résistant semi-solide, provoquent l'apparition de cellules géantes : ces dernières sont liées à la nature corpusculaire des lipides, tandis que les produits amorphes, inertes en font peu apparaître,

- un ester liquide d'acide saturé est sans effet alors que l'ester liquide peu saturé, les acides à longue chaîne, provoquent une inflammation leucocytaire.

- Il se forme une certaine fibrose autour des corps à lente dissolution, dont la pathogénie précise est encore inconnue.

Nous voyons donc que :

- certains lipides (ac.gras ...) sont susceptibles de provoquer par leur passage dans un tissu conjonctif quelconque, un phénomène réactionnel à type de sclérose

- le parenchyme pulmonaire possède une fonction lipodiérétique pouvant être perturbée dans certaines conditions.

Comme nous l'avons souligné dans un chapitre précédent, certaines scléroses pulmonaires possèdent un caractère extensif assez particulier. Dans ces conditions nous nous sommes demandé si le passage des lipides mal métabolisés dans la paroi alvéolaire ne pouvait être l'un des éléments expliquant cette extension.

CHAPITRE V

-:-

OBSERVATIONS CLINIQUES

-:-

Observation n°1 (due à l'obligeance de
Monsieur le Professeur Agrégé VIC-DUPONT)

Madame S..., âgée de 22 ans, italienne, est transférée le 21 août 1960 du service du docteur FOUQUET au centre de réanimation de l'hôpital Claude Bernard pour exploration d'une insuffisance respiratoire.

L'histoire de cette malade est la suivante: en septembre 1959, alors qu'elle est au quatrième mois d'une grossesse jusque là bien supportée, apparaissent progressivement une toux quinteuse et une dyspnée à type de polypnée modérée, permanente, s'accroissant à l'effort. Ces troubles sont absolument isolés (ni douleur, ni expectoration, ni fièvre) et n'inquiètent pas outre mesure la malade dont l'état général est, à cette époque, bon, et qui n'a aucun passé pulmonaire. La grossesse se poursuit sans accident et la malade accouche normalement le 22 février, quinze jours avant terme, d'un garçon bien portant.

Cependant durant les cinq derniers mois, la toux et la dyspnée n'ont fait qu'empirer et s'accompagnent rapidement d'une nette al-

tération de l'état général dont l'élément marquant est l'amaigrissement : le poids est tombé de 57 kg avant la grossesse à 43 kg après l'accouchement.

Devant l'aggravation de ces troubles l'hospitalisation est décidée en mars 1960 dans le service du Docteur FOUQUET :

l'examen clinique met en évidence, une polypnée permanente avec diminution de l'ampliation thoracique et discret tirage intercostal inférieur à l'inspiration, une cyanose modérée des lèvres et des ongles, un hippocratisme digital. Percussion et auscultation sont strictement normales.

L'appareil cardio-vasculaire apparaît normal en dehors d'un très net éclat du 2e bruit au foyer pulmonaire. La température est à 37, et le reste de l'exploration clinique ne révèle rien de particulier.

Diverses investigations paracliniques sont entreprises :

la radiographie pulmonaire montre au niveau du champ droit de petites opacités nodulaires apicales, du côté gauche une diminution de la transparence du sommet, des deux côtés enfin une accentuation de la trame bronchique à point de départ hilare. La silhouette cardiaque est normale. Les tomographies ne font que confirmer ces discrètes anomalies sans montrer d'image bulleuse ou cavitaires.

Les épreuves tuberculiniques sont négatives et quatre recherches de bacilles de Koch par tubage, infructueuses.

A la bronchoscopie on ne trouve qu'une mu-

queuse hyperhémie, très tussigène du côté gauche, sans anomalie orificielle.

La vitesse de sédimentation est accélérée : 52-85 ; le nombre des hématies s'élève à 4.190.000, celui des leucocytes à 5.800 avec une éosinophilie à 10 p.cent qui sera retrouvée deux autres fois.

Des tests cutanés allergiques, seul le test aux poussières est positif.

Enfin l'électrocardiogramme révèle que l'axe est vertical et l'onde T inversée en D₃, aVF et dans les précordiales, évoquant une surcharge ventriculaire droite.

- En présence de cette affection respiratoire avec altération de l'état général, d'étiologie mystérieuse, un traitement par les corticoïdes est institué : cortancyl à la dose de 30 mg par jour, au mois de mai.

Cependant, la toux sèche et la polypnée n'en persistent pas moins. Vont même se manifester des épisodes aigus, asphyxiques au tableau impressionnant : polypnée et cyanose deviennent intenses et s'accompagnent d'agitation avec angoisse, de fièvre, de tachycardie extrême avec chute tensionnelle. Sous l'influence d'un traitement comportant oxygène, ACTH et homisuccinate d'hydrocortisone, le retour à l'état antérieur se fait progressivement en quelques jours.

En juin, lors de l'un de ces épisodes, la radiographie thoracique met en évidence un pneumothorax localisé au sommet gauche, qui persistera sans variation jusqu'au transfert de la malade à l'hôpital Claude Bernard, le 21 août.

A l'arrivée, au centre de réanimation :

- L'attention est immédiatement attirée par l'état d'asphyxie aiguë : polypnée extrême avec dépression sternale et intercostale à l'inspiration, cyanose manifeste des lèvres et des ongles chez une malade agitée, angoissée, se plaignant de douleurs hémithoraciques gauches, et très amaigrie.

- Par contre l'examen thoracique apparaît fort pauvre : légère diminution du murmure vésiculaire à gauche, rythme cardiaque à 160, régulier, sans bruit de galop, important éclat du 2e bruit au foyer pulmonaire. La tension artérielle est à 9-5. On ne trouve ni hépato-mégalie, ni oedème des membres inférieurs.

La radiographie thoracique confirme la présence du pneumothorax localisé du sommet gauche, tandis que le reste du parenchyme est clair, la silhouette cardiaque est normale.

Sans tarder, un traitement est entrepris, basé sur l'oxygénothérapie par sonde basale, une perfusion intra-veineuse de 50 unités d'ACTH et 50 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone pour 24 h, une couverture antibiotique par la tétracycline. Dès le lendemain cet épisode d'asphyxie aiguë est terminé, faisant place à l'état antérieur de troubles respiratoires déjà décrits, troubles permanents mais variables dans leur intensité, d'un jour à l'autre. Les perfusions d'ACTH et de corticoïdes sont poursuivies pendant deux jours puis remplacées par le cortancyl (30 mg/jour) associé au chlorure de potassium, sous couvert de tétracycline. L'apport d'oxygène est pratiquement continu.

- Une série d'examens complémentaires est alors entreprise pendant ces deux mois d'hospitalisation ; ils vont mettre en évidence une très importante et constante altération de la fonction respiratoire :

- L'étude des gaz du sang montre une hypercapnie bien compensée comme le prouvent l'élévation de la $p\text{CO}_2$ et du CO_2 total et le chiffre normal du pH.

- La saturation hémoglobinée est normale, sous oxygène, mais tombe de 95 à 84 p.cent une demi-heure après l'arrêt de ce dernier.

- Les explorations fonctionnelles respiratoires du 25 août et du 19 septembre révèlent la réduction considérable du volume courant, des capacités vitale et totale, du VEMS, l'augmentation modérée du volume résiduel, enfin une mixique strictement normale.

En ce qui concerne les autres examens :

- On remarque sur les clichés thoraciques successifs le retour du poumon gauche à la paroi, un épaississement persistant de la trame. Les tomographies précisent l'absence d'image hilair pathologique.

- Une troisième bronchoscopie au début de septembre est normale. La biopsie ne montre pas d'anomalies de la muqueuse bronchique.

- Sur les tracés électriques, l'axe de QRS reste vertical, T négatif ou plat en D₃, aVF et dans les précordiales.

- Aux numérations successives, le taux des hématies oscille entre 4.800.000 et 5.000.000,

celui des leucocytes s'élève à 11.000 sans que l'éosinophilie antérieure soit retrouvée.

- La vitesse de sédimentation est modérément élevée : 14 à la première heure, 35 à la seconde.

- Les épreuves tuberculiniques sont toujours négatives.

- Enfin diverses explorations, angio-cardiographie, biopsie musculaire, radiographies osseuses, ne montrent aucune anomalie.

Le transfert dans un service de chirurgie thoracique a lieu le 17 octobre 1960.

Mais le jour même de ce transfert, un dernier épisode asphyxique se manifeste, s'accompagnant bientôt d'un collapsus irréversible en dépit des perfusions d'ACTH et d'hémisuccinate.

La malade meurt dans la nuit du 17 au 18 octobre 1960.

o

Observation n°2 (due à l'obligeance de
Monsieur le Professeur M. LAMY)

Christiane D... âgée de 13 ans, est hospitalisée le 5 juin 1957 à la Clinique de Génétique Médicale, pour une fièvre inexpliquée et des douleurs articulaires.

- La fièvre persistait depuis trois semaines, et après un début à 40° durant quelques jours elle se manifestait par une febricule irrégulière.

- Le 15 mai, l'enfant s'est plaint d'une

douleur au poignet gauche avec signes inflammatoires persistant trois jours.

- Le 3 juin, nouvel épisode articulaire avec atteinte de l'épaule et de la cheville droite.

- Le traitement sulfamidé s'étant soldé par un échec lors de la première atteinte, l'enfant est hospitalisé.

Antécédents

- familiaux : Les parents sont bien portants et ne sont pas consanguins.

Un frère âgé de 15 ans est bien portant. On ne retrouve aucun antécédent de maladie respiratoire, rhumatismale ou "allergique" dans la famille.

- personnels : L'enfant est né au terme d'une grossesse qui s'est déroulée sans incident. L'accouchement a été normal. Le développement psychomoteur et la croissance sont normaux.

. Maladies habituelles à l'enfance : coqueluche, oreillons, rougeole, varicelle.

. Aucun épisode articulaire, pulmonaire ou "allergique" antérieur.

. Depuis un an, l'enfant est fatigable, ayant un appétit capricieux.

Première hospitalisation (5 au 24 juin 1957)

A l'entrée, l'enfant est en bon état général, elle est bien développée. Elle est subfébrile, mais les douleurs articulaires ont

cessé.

L'examen somatique est normal en dehors d'une angine érythémateuse.

- Les téguments sont normaux
- Le cœur et les poumons ne revelent rien à l'auscultation
- Dans le creux sus-claviculaire gauche existe un petit ganglion, qui, lors de l'examen histologique se révélera inflammatoire banal.
- Aucun signe objectif au niveau des articulations antérieurement douloureuses.

Examens complémentaires

- La radiographie thoracique montre un élément insolite :

- . Une saillie de l'arc moyen gauche
- . Une grisaille diffuse des deux hémithorax, qui prédomine nettement aux bases et s'estompe très progressivement pour épargner les sommets. Cette grisaille est faite de la juxtaposition de petites opacités floues et de lignes réticulées.
- . Les tomographies pulmonaires montrent que les bases sont le siège d'opacités non homogènes, et à gauche, sur les plans postérieurs une masse opaque sus-bronchique et inter-bronchique gauche, dont la nature donne lieu à discussion.

Par ailleurs :

- . Hémogramme : G.B. = 19.000
- . Vitesse de sédimentation : 52-81-115
- . Electrophorèse : augmentation discrète des α_2 et β -globulines
- . Anti-streptolysines : 400 unités

- . Sérologie virale négative pour APC
- . E.C.G. normal
- . Prélèvement de gorge :
pas de streptocoque hémolytique
- . Réactions tuberculiques : négatives
- . F.O. : rien de particulier

Au terme de ces examens, le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu ne peut être affirmé.

Le diagnostic de pneumopathie virale ou de sarcoïdose de Besnier-Boeck-Schaumann ne s'étaye sur aucun élément positif.

Le traitement antibiotique entraîne une amélioration clinique, la vitesse de sédimentation est abaissée à 12 à la première heure, la leucocytose est à 10.400.

Christiane quitte alors le service sans traitement.

Au début du mois de septembre l'enfant est à nouveau sub-fébrile, les douleurs fluxionnaires des chevilles et des poignets réapparaissent, la vitesse de sédimentation est accélérée à 38-70 : rehospitalisation.

Deuxième hospitalisation (30 septembre au 25 novembre 1957)

A l'entrée, la fièvre et les arthralgies ont disparu. L'examen clinique objective une pâleur des téguments et une tachycardie.

Examens complémentaires

- . Radiographie thoracique

Le cliché révèle une accentuation des opacités des deux bases avec apparition de quel-

ques nodules discrets. La saillie de l'arc moyen gauche persiste et paraît bien correspondre sur les coupes tomographiques à une grosse artère pulmonaire.

- Hémogramme : 16.000 leucocytes
- Vitesse de sédimentation : 48-82-122
- Electrophorèse : normale
- Anti-streptolysines : 200 unités
- Recherche de cellules de Hargraves : négative
- Urines : rien de particulier
- E.C.G. : apparition d'une surcharge droite modérée avec des ondes S prédominantes jusqu'en V5 et persistant en V6.
- F.O : normal

Durant le séjour hospitalier, une amygdallectomie est faite en raison des angines fréquentes. Bien que précédée et suivie d'un traitement antibiotique elle coïncide avec une rechute. De grandes oscillations fébriles atteignent 40°, les arthralgies réapparaissent aux chevilles où l'on note de petites plaques rouges qui disparaissent avec les douleurs articulaires.

La vitesse de sédimentation monte jusqu'à 68-99, le 7 novembre, et la leucocytose à 14.000 avec 67 p.cent de polynucléaires neutrophiles et 11 p.cent d'éosinophiles.

On associe au traitement antibiotique, un traitement hormonal de prednisone (30 mg/jour). En deux jours, la température revient à la normale, les signes articulaires disparaissent, la vitesse de sédimentation se ralentit (18-43-93). L'enfant est alors rendu à sa famille, avec un traitement d'entretien: extencilline 600.000 unités tous les 15 jours et prednisone 15 mg/jour.

Cependant l'état s'aggrave progressivement. La respiration est courte, le coeur bat vite. A la fin du mois de janvier, une nouvelle poussée survient avec ascension thermique à 39°5 et des douleurs tibio-tarsiennes. Surtout la dyspnée s'accroît et interdit tout effort.

Troisième hospitalisation (14 février au 13 mars 1958)

La dyspnée d'effort est impressionnante et ne permet qu'une activité minime. Les lèvres et les extrémités sont cyanosées en permanence. Il existe en outre un hippocratisme digital.

Examens complémentaires

- . Radiographie thoracique :
sur le cliché on note une extension des petites opacités floues vers les sommets, mais surtout une hyperclarté de zones étendues du parenchyme.
- . Le sang
 - . Hémogramme : 18.400 leucocytes
 - . Vitesse de sédimentation : 27-49-92
 - . Fibrinémie : 9,6 g/l
 - . Electrophorèse : augmentation discrète des globulines α_2
 - . Anti-streptolysines : 320 unités
- . Urines : rien de particulier
- . Prélèvement de gorge : pas de streptocoque hémolytique
- . Bronchoscopie (faite le 21 février) :
montre un arbre trachéo-bronchique normal.

Durant ce séjour et bien que l'enfant continue à recevoir de la delta-cortisone et

des antibiotiques, un nouvel épisode fébrile survient, accompagné de sueurs, d'une tuméfaction douloureuse de la cheville droite où siège un placard d'érythème. Cet épisode dure quelques jours. A la sortie on note une amélioration fonctionnelle, mais l'enfant meurt subitement le 27 avril 1958.

o

Observation n°3 (due à l'obligeance de
Monsieur le Professeur J. MARIE)

L'enfant Franck M... âgé de 2 ans est vu pour la première fois le 22 décembre 1955 pour une pneumopathie évoluant au moins depuis trois mois, dont l'étiologie reste indéterminée.

Antécédents

Cet enfant est né le 2 novembre 1953 au terme d'une grossesse normale. Il pesait 3,150 kg le jour de sa naissance. Le développement staturo-pondéral et psycho-moteur fut normal. Il subit les vaccinations anti-variologiques et D.T. Coq. au cours de sa 1ère année.

Son passé pathologique est peu chargé : quelques otites, d'assez fréquents épisodes diarrhéiques apyrétiques, quelques poussées de prurigo.

C'est le deuxième enfant de la fratrie, le frère aîné est normal et bien portant, de même que les parents.

La maladie actuelle débute vers la fin du mois de septembre 1955, environ trois mois avant l'admission, par une toux isolée : toux surtout nocturne qui va augmenter de

fréquence. Elle est sèche, quinteuse, congestionnant le visage, non émétisante. A la fin des accès l'enfant est abattu, il n'existe pas de reprise inspiratoire. La toux ne s'accompagne ni d'expectoration, ni de dyspnée. Elle évolue sans fièvre et sans atteinte de l'état général : l'enfant conserve son entrain, continue à jouer, s'alimente correctement.

Après avoir évoqué une trachéite, le médecin traitant devant la persistance et le caractère de cette toux, porte le diagnostic de coqueluche. Il institue un traitement associant chloramphénicol rectal (7,5 g au total) et phénergan. On ne constate aucune amélioration. Pendant le mois de son administration, la toux persiste avec des alternatives de mieux relatif et de moins bien.

Fin novembre, vient se greffer un ictère de type catarrhal : généralise, apyretique avec décoloration incomplète des matières, cholurie. Il évolue en une semaine, traité de façon symptomatique. Les caractères du foie n'ont pu être précisés à cette époque. L'origine de cet ictère est démontrée : fin octobre, le frère de l'enfant et la domestique de sa famille ont présenté un ictère de même type. Une cousine avec laquelle l'enfant a joué à plusieurs reprises, présente également un ictère épidémique.

C'est au décours de cet ictère que l'inquiétude grandit : non seulement les quintes de toux ne cessent de s'accroître, mais surtout l'état général paraît rapidement décliner : l'asthénie physique et psychique, l'amaigrissement deviennent évidents alors que la température reste toujours normale.

Une cuti-réaction demeure négative, mais une radiographie pulmonaire du 19 décembre 1955 décèle d'importantes altérations déterminant l'hospitalisation.

Examen à l'entrée (23 décembre 1955)

Enfant de deux ans, pesant 9 kg . Le caractère mince et lâche du plicutané évoque un amaigrissement récent. L'asthénie est intense, conditionnant l'immobilité, le désintérêt et presque la prostration. L'anorexie est quasi absolue sans troubles digestifs cependant. Pour la première fois depuis le début de la maladie, la fièvre s'est allumée : 39°2. Le pouls bat à 140, régulièrement.

A la gravité de l'atteinte générale s'associent des signes respiratoires : toux fréquente, sèche, spasmodique, polypnée à 80 par minute avec battements des ailes du nez et léger tirage intercostal et sous-sternal. L'examen physique montre l'existence d'un souffle à la partie moyenne du poumon droit, en arrière, mais sans modification de la sonorité. Les bruits du coeur sont normaux.

Une série de signes négatifs est notée : nez et gorges propres, pas de signe de Koplick, pas d'ulcération du frein de la langue, pas d'hippocratisme digital, pas d'oedèmes périphériques.

L'examen des téguments ne révèle aucune anomalie. Par contre, le palper abdominal montre un foie modérément augmenté de volume, débordant de 4 cm le rebord costal, il est indolore, sa surface est lisse, sa consistance normale, sa forme conservée ; il est en partie réductible par pression sous les faus-

ses côtes. La rate n'est pas palpable, les aires ganglionnaires sont normales. Les fosses lombaires sont libres. Le reste de l'examen n'apporte rien.

La radiographie pulmonaire faite trois jours avant l'admission montre une atteinte pulmonaire beaucoup plus importante que ne le laissait croire l'examen physique. Les deux champs sont presque complètement obscurcis par d'importantes opacités qui respectent seulement les apex et les culs-de-sac pleuraux. Ces images sont complexes : opacités confluentes à contours imprécis, effilochés, de densité non homogène, plus forte dans les deux régions hilaires. Ces opacités s'intriquent intimement avec des plages claires qui siègent dans les régions moyennes, surtout à droite : certaines de ces plages, assez nettement arrondies évoquent des zones d'emphysème bulleux. Les contours cardiaques, noyés en partie dans les opacités pulmonaires paraissent correspondre à une silhouette normale.

Ainsi, chez cet enfant de deux ans, sans passé respiratoire, une pneumopathie subaiguë évolue depuis près de trois mois, sans fièvre. La radiographie met en évidence d'importantes opacités bilatérales, différentes, comme aspect et comme topographie, des opacités hilophréniques de la coqueluche.

Dès son admission, l'enfant est soumis à un traitement antibiotique polyvalent comprenant : pénicilline 2 millions d'unités, chloromycétine 0,5 g. On ajoute dès le deuxième jour 100 mg d'hydrocortisone, le diagnostic de réticulo-endothéliose maligne semblant le plus vraisemblable.

Dans les jours qui suivent, l'état de l'enfant s'améliore assez nettement ; la température tombe dès le lendemain au-dessous de 38° et restera pratiquement normale jusqu'à la veille de la mort, vingt jours plus tard. L'enfant s'anime un peu et s'intéresse davantage à l'entourage ; l'appétit se manifeste. Si la toux demeure, la dyspnée s'atténue pour disparaître presque complètement. Cependant, les signes physiques persistent, les signes en foyers toujours discrets se localisant tantôt dans la région axillaire gauche, tantôt dans la région symétrique. De nouveaux clichés objectivent la permanence absolue des opacités. Des tomographies confirment l'existence, au sein des plages opaques, de zones claires.

La situation générale semble suffisamment bonne pour que l'on soit autorisé à tenter le 27 décembre 1955 un rétro-pneumo-péritoine, dans le but d'éliminer une tumeur embryonnaire para-rénale : cette exploration, bien supportée, élimine ce diagnostic et précise que le fonctionnement rénal est normal (U.I.V.)

Le soir même on découvre un emphysème sous-cutané qui infiltre toute la région lombo-abdominale gauche. Il s'étendra les jours suivants aux parois latérales du thorax et au cou. L'enfant cependant ne présente pas de signes fonctionnels particuliers. Une nouvelle radiographie ne décele aucune modification des opacités et spécialement on ne distingue pas d'image d'emphysème médiastinal. Il semble évident que l'emphysème est en rapport avec le rétro-pneumo-péritoine dont l'air a fusé vers les plans sous-cutanés du thorax. Le 4 janvier l'emphysème a pratiquement disparu, la température est à 37°, l'état

de l'enfant s'améliore toujours, le petit malade cherche à s'amuser et réclame la présence de son infirmière. Il reçoit à titre préventif, le 3 janvier une injection intramusculaire de gamma-globulines de rougeole. Les signes physiques persistent, de même qu'une toux quinteuse peu fréquente. La radiographie est sans changement. L'enfant est toujours sous antibiotiques et reçoit 15 mg de cortancyl à partir du premier janvier.

Le 8 janvier au matin, l'enfant est fébrile (38°2) son pouls est très rapide ; une polypnée superficielle s'est installée durant la nuit avec une toux sèche très fréquente. On ne constate pas de cyanose mais une mousse blanchâtre apparaît à la commissure des lèvres. La bouche est envahie d'un muguet abondant qui n'avait pas été constaté l'avant-veille. A l'auscultation, sont perçus des râles humides aux deux bases. Les examens radioscopique et radiographique ne montrent pas de modifications des images observées précédemment. L'enfant est mis sous oxygène et reçoit des analeptiques respiratoires.

Le 9 janvier, la température est à 39°, la polypnée toujours vive ; une discrète cyanose apparaît lorsque l'enfant sort de la tente à oxygène. Il présente dans la matinée un malaise qui cède à une injection camphrée. Le muguet est encore très intense malgré un traitement par la mycostatine institué dès sa découverte. Il est impossible de vérifier l'existence d'un signe de Koplick sur cette muqueuse, cependant la rougeole est très probable sinon certaine, l'enfant ayant été au contact de morbillieux.

Le 10 janvier 1960, l'enfant paraît un peu

moins fatigué : fièvre à 38°5, on note sur le tronc, les régions rétro-auriculaires, le cou, la présence d'une éruption faite d'éléments rosés, du diamètre d'un grain de mil, congestifs, séparés par des intervalles de peau saine évoquant l'éruption d'une rougeole atténuée par l'injection préventive de gamma-globulines.

Vers 16 h les signes fonctionnels qui paraissaient s'améliorer dans la matinée s'aggravent : la toux est incessante, il existe un important battement des ailes du nez, une cyanose permanente des ongles. On constate en même temps la réapparition d'un emphysème sous-cutané qui s'étend aux parois antérieures et latérales du thorax, au creux sus-sternal et à la base du cou. On décide l'abstention chirurgicale temporaire sous réserve d'une surveillance active et sous couvert de l'administration d'antispasmodiques pour calmer la toux.

A 21 h l'état s'aggrave encore : l'emphysème s'étend, la cyanose devient importante, même sous oxygène et l'agitation asphyxique s'installe. La trachéotomie est décidée. Elle sera relativement difficile chez cet enfant dont le cou est infiltré d'air sous-cutané. La canule introduite dans la trachée, l'enfant effectue quelques respirations puis présente une syncope d'abord respiratoire, puis cardiaque, qui ne céderont, ni à la respiration artificielle, ni au massage cardiaque.

Pendant cette hospitalisation de trois semaines, il n'a pas été possible de découvrir l'étiologie de cette pneumopathie.

Observation n°4 (due à l'amabilité de
Monsieur le Professeur J. MARIE)

Martine L... âgée de 6 ans est hospitalisée pour la première fois à Troyes, le 31 juillet 1957 pour une dyspnée asthmatiforme s'accompagnant d'une image pulmonaire anormale.

Antécédents

- Enfant née étonnée , ayant dû être ranimée au terme d'une 4e grossesse qui s'est déroulée sans incident.

- Le poids de naissance était de 3,050 kg ; le développement psychomoteur est normal mais la croissance pondérale est lente :

13 semaines : 4,640 kg

10 mois : 6,420 "

12 mois : 7,530 "

- Aucun antécédent héréditaire ni collatéral n'est retrouvé. On ne signale aucun antécédent pathologique chez cet enfant jusqu'à l'âge de six semaines.

- En octobre 1951 en effet, survient une coqueluche très importante aux dires de la mère, qui ne semble pas avoir été compliquée dans l'immédiat, mais néanmoins entraîne comme séquelle, une toux quinteuse prolongée sans dyspnée.

- En décembre 1953, à l'âge de deux ans, survient une rougeole qui est suivie d'une otite et d'une infection respiratoire aiguë étiquetée "broncho-pneumonie".

Histoire de la maladie

C'est à la suite de cette rougeole que la mère remarque que la fillette a peu d'ap-

pétit et qu'elle s'essouffle en courant et en jouant. En outre elle tousse tous les hivers et il lui arrive d'expectorer des crachats muco-purulents. Ces signes vont s'accentuer pendant les années qui précèdent son hospitalisation. La dyspnée va devenir permanente, exagérée par un effort de plus en plus minime. Une cyanose paroxystique apparaît à l'effort, au rire, à la toux. Celle-ci survient par accès, par quintes, très pénibles et très longues, particulièrement marquées l'hiver, de même que l'expectoration matinale. L'enfant est apyrétique sauf au cours de quelques épisodes de surinfection en hiver. La cuti-réaction est négative.

A l'entrée, on est en présence d'un enfant de 6 ans, ayant un retard staturo-pondéral important : taille : 0,99 m, poids : 12,250 kg (la moyenne à cet âge est de 1,07 mètres et 19 kg).

A l'inspection, on constate :

- une polypnée et un tirage sus-et sous-sternal permanent
- une déformation du thorax "en carène"
- un hippocratisme digital très marqué noté par la mère depuis trois mois environ
- la dyspnée impose à l'enfant une position assise même pour dormir.
- La percussion et l'auscultation pulmonaires ne révèlent rien d'anormal.
- L'examen de l'abdomen ne décèle ni hépatomégalie ni splénomégalie. Les aires ganglionnaires sont libres.

Examens complémentaires

- Les radiographies pulmonaires montrent :
 - un pincement des espaces intercostaux des deux côtés
 - une accentuation de la tramé broncho-pulmonaire
 - des opacités floues le long du bord droit du coeur, plus discrètes à gauche
 - le coeur est de morphologie normale
 - l'hémogramme révèle une hyperleucocytose modérée
 - les épreuves tuberculiniques sont négatives
 - l'électrocardiogramme permet de constater:
 - une onde R augmentée
 - une onde T négative dans les précordiales
- Les radiographies du squelette, des sinus, et les tomographies pulmonaires sont normales.
- Le fond d'oeil est normal
- Le test à la sueur : 35 mEq de Cl par litre
- Les épreuves fonctionnelles respiratoires : la spirométrie montre une consommation d'oxygène normale, bien qu'il y ait une ventilation presque doublée, comparativement aux spiogrammes d'enfants normaux à cet âge. La ventilation en oxygène pur ne modifie ni la cyanose ni l'hyperventilation.
- Une bronchographie lipiodolée a été tentée deux fois mais l'examen a été tout à fait insuffisant, l'enfant présentant des quintes de toux incessantes obligeant à donner de l'oxygène car la cyanose était très marquée.

Le seul territoire injecté fut celui de la lobaire supérieure droite qui ne présentait pas d'anomalie.

Aucun de ces examens n'apporte d'élément décisif au diagnostic.

Dans les mois qui suivent, l'enfant continue à présenter des accès paroxystiques de dyspnée survenant sans cause déclenchante, précédés de toux, durant de quelques minutes à un quart d'heure et caractérisés par une polypnée importante et une cyanose qui disparaît rapidement lorsque l'enfant est mise sous oxygène. Les crises sont fréquemment nocturnes et semblent avoir augmenté de fréquence.

Le 23 octobre 1957, la malade tombe en syncope dans la soirée et émet deux "rejets de sang" qui semblent être des hémoptysies. Elle aurait d'ailleurs déjà présenté de tels accidents avant son entrée à l'hôpital (après une quinte de toux). La température est de 39°. Il existe une polypnée importante, un tirage sus-et sous-sternal très marqué. La radiographie pulmonaire montre une extension des opacités par rapport aux clichés antérieurs. L'enfant est mise sous oxygène en permanence, mais demeure très fatiguée, se cyanosant très fréquemment avec des paroxysmes au cours d'accès de toux.

Un traitement antibiotique est institué joint à la digitaline et le 28 octobre la température est redevenue normale.

Une réaction de Hirst demandée pendant cette période se révèle positive en grippe A et négative en grippe B.

La leucocytose passe de 9.800 le 14 octobre à 22.000 le 28 octobre.

Au mois de novembre 1957, l'état de l'enfant est stationnaire, elle présente une ou deux crises quotidiennes de cyanose paroxystique cédant à l'oxygène. Entre les crises elle demeure un peu dyspnéique et cyanosée.

Sur les radiographies on note un médiastin élargi, des opacités hilo-phréniques et sous-claviculaires bilatérales.

En décembre 1957, elle fait un bref séjour à l'hôpital Lariboisière dans le service du Professeur SOULIE dans le but d'éliminer une malformation cardiaque ; le cathétérisme ne montre aucune anomalie cardio-vasculaire et on conclut à une maladie pulmonaire autonome.

Au mois de janvier 1958, l'état de l'enfant est inchangé avec crises de cyanose quotidiennes. C'est une enfant maigre, en mauvais état général. Le foie est un peu augmenté de volume. L'hippocratisme digital est très accentué avec une légère cyanose des ongles.

L'auscultation pulmonaire permet d'entendre quelques râles bulleux prédominant dans l'hémithorax droit.

Une cinédensigraphie pratiquée le 31 janvier 1958 est en faveur d'une hypertension pulmonaire primitive.

A partir de cette date est entrepris un traitement par le cortancyl à raison de 10 mg puis 12 mg/jour. On note une amélioration nette de l'état général, quinze jours

après le début du traitement et une diminution très importante des crises tant en fréquence qu'en intensité, puis leur disparition. L'enfant demeure polypnéique. Par contre on ne note aucune modification des images radiologiques.

Au mois d'avril, deux mois après le début du traitement par le cortancyl l'amélioration persiste. L'état de l'enfant paraît stabilisé. Les signes radiologiques sont cependant toujours identiques. L'auscultation est normale. La prise de poids est très modérée. Malgré l'amélioration de l'état général et la disparition des accès paroxystiques, on est frappé par la persistance de la polypnée qui s'accroît de façon importante au moindre effort, au moindre mouvement, au rire et l'enfant est prise, alors, de dyspnée accompagnée de secousses de toux.

La relativité de ce "mieux" est rendue encore plus évidente par la reprise transitoire des crises de cyanose le 16 avril 1958, reprise qui dure quelques jours accompagnée d'une fièvre et probablement due à une surinfection comme en témoigne la formule sanguine montrant 31.000 leucocytes. Quelques semaines après, l'état étant à nouveau stabilisé, l'enfant est rendue à sa famille. Le traitement corticoïde sera poursuivi chez elle.

Les premiers mois se passent bien, l'enfant est en bon état. En septembre 1958, elle prend 5 mg de cortancyl par jour et de l'extencilline. La dyspnée a tendance à augmenter par temps humide et brouillard. L'aspect général est bon malgré une légère cyanose des lèvres. Les clichés sont toujours

inchangés. En octobre, elle fait à nouveau un petit épisode infectieux avec toux nocturne et coryza. On augmente le cortancyl à 10 mg.

Durant l'année 1960, l'enfant mène une vie normale, va à l'école, tout en restant dyspnéique à l'effort.

Des radiographies faites en avril montrent les images les plus nettes depuis le début de la maladie: les opacités péri et sus-hilaires sont très développées. Le syndrome dyspnéique est discret, il existe un tirage sus-sternal et sus-claviculaire.

En novembre 1960, brutalement l'état de l'enfant devient alarmant en quelques heures avec recrudescence de tous les signes : dyspnée, toux, cyanose. Un traitement par diurétiques, digitale et coramine n'entraîne qu'une amélioration fugace et l'enfant est hospitalisée d'urgence, dans un état très grave. Les antibiotiques et l'hydrocortisone en perfusion provoquent une amélioration durant quelques jours, mais l'oxygène est nécessaire en permanence.

Le 24 décembre 1960, subitement l'enfant présente une tachycardie à plus de 150 et meurt en quelques heures dans un tableau d'insuffisance cardiaque aiguë.

o

Observation n°5 (due à l'amabilité de
Monsieur le Professeur M. LAMY)

Sylvie L..., âgée de 10 jours fut adressée par le service de Chirurgie du Pr. FEVRE pour :

- cyanose
- image de gros coeur à la radiographie évoquant une cardiopathie chez une enfant déjà frappée de malformations multiples.

Le 2 mai 1962, âgée de quelques heures elle était en effet admise à la Clinique Chirurgicale Infantile pour :

- une grosse omphalocèle accompagnée d'autres malformations
- pieds droit et gauche bôts
- main droite bote
- division palatine postérieure.

Le 3 mai intervention réparatrice de la paroi abdominale, aucune lésion viscérale associée n'a été constatée. Les suites opératoires immédiates ont été favorables.

Le 5 mai l'enfant s'alimentait de façon satisfaisante et le transit intestinal était normal. Ce jour, on notait pour la première fois l'apparition d'une légère cyanose.

Les jours suivants, l'état général de la petite L... était bon, mais la cyanose devait s'aggraver, notamment après les biberons et le 12 mai, elle était transférée dans le Service du Pr. LAMY.

Antécédents

L'enfant est née au terme d'une grossesse qui s'est déroulée sans incident. La mère n'a été atteinte d'aucune maladie infectieuse, par contre une rétroversion utérine a été signalée.

L'accouchement a été déclenché, alors que le terme semblait dépassé de quelques jours ;

le nouveau-né a crié tout de suite.

Le père a 32 ans, la mère 27, ils sont l'un et l'autre bien portants et ne sont pas consanguins. La mère a fait une fausse couche en 1958, mais les circonstances n'en sont pas précisées.

Lors de l'examen d'entrée, outre les malformations déjà décrites, on retrouvait un petit orifice cutané, bilatéral, situé en avant de la partie supérieure de l'oreille.

Sur le plan de la morphologie externe il existait enfin une voussure thoracique antérieure.

L'examen somatique général n'apportait que peu d'éléments nouveaux : l'auscultation cardiaque ne décelait rien d'anormal. L'examen neurologique mettait en évidence une hypotonie importante et une absence quasi totale de réflexes archaïques, sauf peut-être le signe de Moro, inconstamment retrouvé.

Dans les jours qui suivirent, on devait remarquer que l'enfant se cyanosait très facilement, en particulier lors des ponctions veineuses.

Divers examens furent faits :

- un examen ophtalmologique, au cours d'une conjonctivite purulente ne révéla aucune malformation oculaire
- un examen ORL ne montra pas de lésions auriculaires
- sur la radiographie thoracique on voyait un cœur un peu gros avec une pointe surélevée

- la ponction lombaire, ramena un liquide "eau de roche", non hypertendu, cytologiquement et chimiquement normal.

Devant ces malformations, plusieurs hypothèses furent envisagées :

- une malformation génotypique :
hypothèse peu vraisemblable étant donné la multiplicité des malformations
- une altération chromosomique :
pas très vraisemblable non plus, il faut la confirmer ou l'infirmier par l'étude du caryotype
- une embryopathie :
 - la mère n'a pas eu de maladie infectieuse durant sa grossesse
 - le résultat du caryotype parvenu plus tard fait mention d'altérations complexes faites d'une trisomie 3 associée à une monosomie 5 sans qu'il soit possible de l'affirmer.

Le 30 mai, le Dr. CARAMANIAN consulté, ne trouvait aucun argument clinique, radiographique, ou électro-cardiographique en faveur d'une cardiopathie.

Au début du mois de juin, apparaissait une tuméfaction au niveau de la cicatrice ombilicale, évoquant une éventration. Cette tuméfaction augmenta rapidement de volume, devint douloureuse et irréductible.

D'autre part, l'enfant vomissait et n'avait pas eu de selle de la journée. Redoutant un étranglement du contenu de l'éventration, le

transfert en chirurgie fut effectué rapidement.

A l'intervention on devait découvrir une poche purulente intra-pariétale devant l'aponévrose des droits. Vers le bas, une fusée accompagnait l'ouraque.

Dans les suites opératoires apparut un syndrome d'insuffisance respiratoire pour lequel la malade fut placée sous Engströ

Le 21 juin 1962, l'état respiratoire ne s'était pas amélioré et l'enfant mourut après une phase de tachycardie.

CHAPITRE VI

--

ETUDE ANATOMIQUE

--

Observation n°1 - Madame S...

A - Vérification anatomique

Les deux poumons sont libres dans la cage thoracique ; tous les deux sont recouverts d'une plèvre viscérale normale ; il n'y a pas d'épanchement intra-pleural. Ces poumons sont tous les deux denses, rouge sombre (le gauche nettement plus que le droit) la densification du tissu pulmonaire est frappante et seules quelques zones du lobe supérieur droit ont été trouvées aérées ; dans l'ensemble les deux poumons ont paru petits.

Après section des deux poumons, on constate un calibre et une morphologie des bronches normaux à tous les étages, il n'y a pas de bronchectasie.

B - Histologie

La lésion qui s'impose d'emblée, est un épaississement généralisé des cloisons alvéolaires, par un processus de sclérose dont nous verrons les modifications possibles et dont nous nous attacherons à préciser les caractères.

Cette sclérose reste toujours systématisée, c'est dire qu'elle se manifeste par une hyperplasie souvent considérable du conjonctif inter-alvéolaire, des cloisons interlobulaires, des axes broncho-vasculaires et parfois de la plèvre. Topographiquement elle prédomine aux bases et le long des axes broncho-vasculaires. Par ailleurs d'assez grandes variations peuvent être rencontrées, depuis l'épaississement discret d'une cloison, jusqu'aux plages de sclérose d'allure dystrophique, presque mutilante.

1 / Nous prendrons tout d'abord comme type de description, une zone moyennement scléreuse, située à proximité d'une bronche cartilagineuse assez importante.

a) Les cloisons interalvéolaires

- Dans une telle zone, indépendamment d'un collapsus toujours possible, les lumières alvéolaires apparaissent diminuées de volume, alors qu'inversement existe un épaississement manifeste des cloisons inter-alvéolaires. Dans ces cloisons nous retrouvons les éléments habituels à tout tissu conjonctif et nous les étudierons séparément.

. Les fibres de collagène bien mises en évidence par le bleu d'Aniline nous semblent de structure normale, et pour autant que l'on puisse l'affirmer par l'examen au simple microscope optique, ne sont touchées que par des modifications simplement quantitatives. Elles sont disposées en trousseaux épais, sinueux, entre lesquelles persistent d'assez nombreux éléments cellulaires : fibrocytes, histiocytes, lymphocytes.

. Les fibres élastiques, et nous considérerons comme telles, les fibres colorées par la Fuchsine-Résorcine de Weigert, malgré le manque de spécificité de cette réaction, sont l'objet de modifications importantes :

- modifications quantitatives
- modifications qualitatives
- modifications topographiques, qui donneront d'ailleurs lieu à discussion.

Quantitativement, il existe indubitablement, même dans une région moyennement scléreuse, telle que nous l'avons choisie, une hyperélastose nette. Cette hyperélastose s'accompagne le plus souvent d'alterations graves des fibres qui sont extrêmement fragmentées, en tronçons courts, et très fréquemment épaissies, pouvant atteindre quinze à vingt fois le diamètre normal. A leurs extrémités les fibres épaisses se dissocient souvent en éventail de fibrilles plus fines enchevêtrées et précocement interrompues. Ailleurs on note l'existence de courtes fibres pelotonnées sur elles-mêmes.

Il existe donc, outre une hyperélastose, une véritable dystrophie élastique ainsi que l'avait justement noté SORS.

Sur le plan topographique, les fibres élastiques suivent parfaitement le dessin alvéolaire et il nous a été donné d'en rencontrer directement en bordure des lumières alvéolaires. Par contre nous n'avons jamais constaté ici la présence de fibres élastiques dans les lumières alvéolaires, et a fortiori intracellulaires.

. La réticuline colorée par la méthode de VILDER est inégalement hyperplasique mais assez fortement dans son ensemble. Sa distribution est sans topographie particulière et n'a pas de rapport étroit avec la collagénisation dont elle semble indépendante.

. La vascularisation est toujours importante faite de très nombreux capillaires congestifs.

b) Les alvéoles sont assez régulièrement diminués de volume du fait de l'épaississement des cloisons interalvéolaires. Ils sont tapissés fréquemment d'un épithélium en métaplasie cubique ou cylindrique, tandis qu'ailleurs apparaît une lésion plus originale, bien que non spécifique des scléroses de type Hammam et Rich, les membranes hyalines. Leur structure a soulevé de nombreuses discussions et nous y reviendrons ultérieurement. Quoiqu'il en soit, elles se montrent sous l'aspect d'un dépôt sans structure au microscope optique, et contenant quelques débris d'origine cellulaire. Elles entourent plus ou moins complètement l'alvéole et sont colorées faiblement en rose par l'éosine, en bleu violacé par le trichrome de Masson. Les alvéoles possédant de telles membranes ne comportent pas de revêtement cellulaire visible.

Un certain nombre d'alvéoles sont directement bordés par de volumineuses fibres élastiques dystrophiques, nous verrons dans la discussion les interprétations possibles de ce fait.

Enfin, il existe dans ce territoire un processus d'alvéolite diffuse, tantôt hémorragique pure, tantôt hémorragique et fibrino-

leucocytaire, mais surtout macrophagique. Certains alvéoles sont bourrés de macrophages chargés soit de pigment anthracosique, soit de pigment sanguin, soit encore de lipides et ces derniers apparaissent particulièrement nombreux.

Il faut enfin signaler la présence de nombreux et volumineux plasmodes dans les lumières alvéolaires.

c) Topographie générale des graisses

Nous n'insisterons pas sur la présence de lipides dans leurs sites physiologiques. Nous les avons trouvés en abondance dans les gaines péri broncho-vasculaires, dans les cartilages bronchiques, dans les lymphatiques. Leur présence nous permet de juger la qualité de nos préparations.

Plus intéressante nous a semblé la présence de corps gras dans les alvéoles et dans les parois alvéolaires, ces deux localisations étant quantitativement très inégales comme nous le verrons.

. Les lipides alvéolaires

Ils se présentent topographiquement de deux manières :

- Tout d'abord à l'intérieur de lipophages nombreux et volumineux. Ces histiocytes, qui sur les colorations usuelles apparaissent plus ou moins finement vacuolaires ou spumeux, sont ici bourrés de granulations d'un noir intense après coloration par le Noir Soudan B, ou rouge vif après coloration par l'Oil red o. Le bleu de Nil met parfaitement

en évidence des granulations rose-violacé et d'autres bleu, c'est dire que ces lipophages contiennent des lipides neutres et des lipides acidiques si l'on en croit la distinction de CAIN.

- Le deuxième site intra-alvéolaire et semble-t-il plus intéressant, est en périphérie, le long de la paroi, là-même où nous avons décrit les "membranes hyalines". En effet, ces membranes se teintent, toutes et uniformément par les colorants des lipides, avec une intensité certes moindre que dans les lipophages, mais régulière. Par ailleurs le Bleu de Nil montrerait ici encore la présence de corps gras acidiques et de graisses neutres. Nous verrons dans la discussion générale comment il nous semble possible d'interpréter ces faits.

. Les lipides pariétaux

La mise en évidence des corps gras est ici plus délicate, d'une part à cause de leur faible abondance, d'autre part, du fait qu'il s'agit rarement de lipides à l'état figuré. Les colorations par le Noir Soudan B et le Bleu de Nil sont à ce niveau très difficiles à lire et seul l'Oil Red o nous a permis des constatations intéressantes.

Les lipides de ces cloisons peuvent se rencontrer sous trois formes différentes :

- Il existe par place dans le tissu interstitiel des gouttes colorées violemment en rouge par l'Oil Red o, soit intra-cellulaires sous forme de lipophages, soit plus souvent libres.

- En outre, certaines formations fibrillaires contiennent de minuscules gouttelettes, entre les fibrilles, adoptant une disposition moniliforme.

- Enfin certaines formations fibrillaires prennent diffusément les colorants des graisses, en particulier dans les zones d'hyperélastose.

Nous reviendrons sur ces différents points ultérieurement.

2/ A côté de cette sclérose modérée, qui constitue la plus grande partie des lésions, il existe des territoires où la fibrose est beaucoup plus intense.

Les alvéoles sont alors de taille plus réduite et leur revêtement est plus souvent en métaplasie cubique, ils disparaissent parfois totalement. Le processus d'alvéolite macrophagique est à ce niveau beaucoup plus discret. L'épaississement des parois alvéolaires est essentiellement dû au développement de la fibrose collagène, et la dystrophie élastique, cependant aussi caractéristique que dans les autres territoires n'apparaît pas ici plus importante. Notons enfin ici la rareté, pour ne pas dire l'absence de "membranes hyalines".

La caractérisation des lipides, par suite de la diminution de la lipophagie, et l'absence de "membranes hyalines" montre une quantité de graisses intra-alvéolaires, inférieure à ce que nous avons précédemment. Dans les cloisons alvéolaires, il nous a été donné de voir comme dans les territoires moins scléreux, quelques gouttelettes lipi-

diques entre les formations fibrillaires. Par ailleurs, existent dans les parois les plus épaissies, des nodules lymphoïdes plus ou moins volumineux, au centre desquels on note parfois la présence de corps gras sans qu'il soit toujours possible de préciser si ces derniers sont extra ou intra-cellulaires.

3/ Enfin, bien que dans ces poumons la sclerose soit extrêmement diffuse et généralisée, nous avons pu examiner quelques zones où la fibrose est réduite au minimum.

Là, les alvéoles sont de taille habituelle et la sclérose des parois pratiquement absente. Le fait le plus remarquable demeure dans une cloison en apparence normale, de quelques fibres élastiques épaissies et dystrophiques.

A ce niveau les "membranes hyalines" sont absentes et l'alvéolite macrophagique peu importante.

La recherche des lipides dans ces territoires subnormaux ne montre rien en dehors de quelques lipophages disséminés dans les alvéoles.

o

Observation n°2 - Christiane D...

A - Vérification anatomique

L'autopsie pratiquée vingt-huit heures après la mort montre essentiellement, sinon exclusivement, des altérations cardio-pulmonaires.

Les cavités pleurales sont libres. Aucun épanchement liquidien, aucune adhérence n'y sont découverts.

Les deux poumons sont fermes et lourds. Leurs surfaces pleurales sont ravinées par de profonds sillons répondant topographiquement à des scissures interlobaires et interlobulaires. A la coupe, le parenchyme pulmonaire est dense et non aéré. Seuls les territoires sous-pleuraux et les languettes pulmonaires antérieures sont le siège d'un "emphyème vésiculaire", qui crée de petites cavités kystiques arrondies ou ovalaires ne mesurant jamais plus de 15 mm de diamètre. En dehors de ces zones périphériques, le tissu pulmonaire est aussi compact et charnu qu'une rate. Placé dans l'eau, il sombre aussitôt. La dissection de l'arbre bronchique, ne révèle ni obstruction, ni dilatation. Les radiographies post mortem montrent mieux que les coupes anatomiques le caractère diffus et symétrique de cette condensation pulmonaire dans laquelle la clarté des trajets bronchiques se dessine bien. Il existe, en outre, une congestion vasculaire particulièrement importante. Elle prédomine sur les artères et les artérioles pulmonaires et ménage en général les veines.

Le coeur n'est le siège d'aucune malformation. En revanche, il existe une distension notable des cavités droites. Celle-ci est particulièrement visible sur l'infundibulum, qui forme une saillie sur la face antérieure du coeur. A la coupe, les parois du ventricule droit sont presque aussi épaisses que celles du ventricule gauche.

Les autres organes ne montrent macroscopiquement que des lésions banales de congestion et de stase (ce fait sera confirmé par l'histologie).

B - Histologie

La lésion dominante est une sclérose systématisée et diffuse du parenchyme pulmonaire, mais dans ce cas nous pouvons dire tout de suite que les lésions ne sont pas très homogènes. A côté de plages très remaniées par une sclérose importante et dense, existent des zones peu atteintes et même des lésions d'emphysème vésiculaire dans les territoires sous pleuraux. En règle générale les altérations sont maxima dans les régions péri-broncho-artérielles.

1) Les cloisons inter-alvéolaires

. Les colorants du collagène le montrent augmenté quantitativement. Les cloisons alvéolaires sont parcourues de forts trousseaux collagènes, parfois légèrement dissociés. Cette fibrose est pauci-cellulaire et notamment dépourvue d'éléments inflammatoires.

. Les fibres élastiques sont l'objet de modifications importantes. Si sur le plan quantitatif, elles sont dans leur ensemble modérément augmentées et si dans certains territoires elles sont peu abondantes, nous les voyons par contre, partout où nous les rencontrons, épaissies et fragmentées. En effet leur diamètre est souvent très fort et parfois vingt à trente fois supérieur à la normale. Dans ces cas extrêmes, il est fréquent que les fibres soient particulièrement fragmentées, en tronçons souvent très courts. Les fibres les plus épaisses semblent parfois dissociées en fibrilles plus fines qui s'écartent à leur extrémité.

La disposition de ces fibres élastiques est ici relativement normale, nous les rencontrons

en abondance variable dans les cloisons, rarement en bordure directe de la lumière, jamais dans la cavité alvéolaire.

. La réticuline, mise en évidence par imprégnation argentique est très hyperplasique. Les cloisons alvéolaires sont parcourues de nombreuses fibres argentaffines, ténues, prenant parfois un aspect moussu et qui soulignent la vascularisation particulièrement importante dont cette sclérose est le siège. Cette hyperplasie réticulinique n'adopte ici aucune topographie particulière, elle est diffuse à l'ensemble des lésions.

. La vascularisation de la sclérose est très importante. Les cloisons, même modérément fibreuses, sont parcourues de capillaires nombreux, généralement très dilatés, conférant à la sclérose un aspect véritablement angiomateux.

2) Les alvéoles sont diminués de volume proportionnellement à l'importance de la fibrose. Il s'agit en somme d'une pneumonie réticulée hypertrophique tout à fait typique, avec diminution des espaces aériens, métaplasie cubique ou cylindrique du revêtement alvéolaire et épaississement des parois. Le revêtement alvéolaire métaplasique est d'ailleurs souvent altéré et desquame dans la lumière, à moins qu'il ne s'agisse d'un artéfact de fixation.

Dans l'ensemble du poumon, enfin, existe un certain nombre de lésions d'alvéolite oedémateuse, hémorragique parfois et surtout macrophagique, lipophagique en particulier.

3) Les colorations des lipides

Ici encore les colorations par l'Oil Red o ont donné les plus belles préparations et les plus facilement interprétables.

Les lipides alvéolaires sont représentés pratiquement exclusivement par les lipophages, et sous les deux formes identifiables par notre méthode, graisses neutres et lipides acidiques. En outre il n'est pas exceptionnel de retrouver ces substances dans les cellules cubiques d'un revêtement alvéolaire métaplasique.

Un fait intéressant à noter est la présence, en de rares endroits il est vrai, de substance prenant la coloration des graisses, en bordure de certains alvéoles. Cette substance adopte la topographie exacte des "membranes hyalines", bien que de telles lésions n'aient pas été observées sur les colorations standards.

Dans les cloisons alvéolaires, en particulier dans les zones où la pneumonie réticulée hypertrophique est nette on note la présence de lipides :

- soit sans disposition particulière dans le tissu interstitiel
- soit sous forme de fines gouttelettes situées entre les fibrilles
- soit enfin dans des formations fibrillaires prenant de manière homogène les colorants des lipides mais cette distribution reste relativement rare.

Enfin il n'est pas exceptionnel de rencon-

trer des inclusions soudanophiles dans le cytoplasme de certains fibroblastes et histiocytes.

o

Observation n°3 - Franck M...

A - Vérification anatomique

Macroscopiquement la morphologie des poumons est particulière. On est frappé par la présence de nombreux sillons s'enfonçant dans la masse pulmonaire. Ce caractère cérébriforme est surtout net au niveau des deux lobes supérieurs et du lobe inférieur droit, essentiellement sur la face externe, dont les lobules saillants sont séparés par de nombreux sillons donnant un aspect raviné, ficelé.

Le poumon est de coloration anormale, la presque totalité de la surface présente un aspect congestif légèrement violacé. La palpation révèle une densification massive de tout le poumon, qui est lourd, rigide et ne crépite plus sous le doigt. Par endroits, des zones plus dures donnent l'impression de nodules enchassés.

Une étude topographique précise de ces poumons a été faite par le Professeur G. CORDIER, qui conclut à une division en territoires anatomo-physiologiques normaux.

B - Histologie

L'étude microscopique montre au niveau des poumons, des lésions assez polymorphes, ou plus exactement des variations assez importantes dans le degré des lésions considérées, selon leur localisation.

1/ Il existe une sclérose, des cloisons alvéolaires, surtout marquée au niveau du lobe inférieur gauche, cependant elle est retrouvée à des degrés moindres dans tout le parenchyme pulmonaire. Il s'agit toujours d'une sclérose systématisée aboutissant à un épaississement considérable des cloisons, qui atteignent parfois un diamètre supérieur à celui d'un alvéole normal. Cette sclérose est constituée d'un tissu collagène d'âge variable. Tantôt elle est formée de fibres assez ténues, dans une substance fondamentale abondante et relativement riche en cellules ; tantôt au contraire elle est constituée de forts trousseaux collagènes, prenant fortement le bleu d'Aniline et les cellules y sont alors beaucoup moins nombreuses. Il existe un contexte inflammatoire modéré, surtout dans les zones collagènes peu denses.

Enfin, en de rares endroits, le long de certains axes broncho-vasculaires, la sclérose prend une importance telle, qu'elle réalise un aspect dystrophique au sein duquel aucune structure pulmonaire n'est reconnaissable.

- La coloration par la fuchsine-résorcine de Weigert, montre une hyperélastose modérée dans ce cas, mais, par contre, une dystrophie élastique certaine. En de nombreux points les fibres élastiques apparaissent épaissies et fragmentées.

Elle montre également que certains alvéoles sont directement bordés par des bandes de fibres élastiques. Fait qui nous paraît intéressant, il existe sur les préparations un certain nombre d'alvéoles ou de canaux alvéolaires, dont le revêtement en métaplasie

cubique desquame dans la lumière, directement limitée dans ce cas, par les fibres élastiques.

Malgré une étude attentive aucun phénomène d'"élastophagie" n'a été constaté.

- La coloration de Vilder montre une hyperplasie modérée de la réticuline, surtout nette dans les régions où la sclérose collagène n'est pas trop marquée.

- La vascularisation est toujours importante, dans les cloisons épaissies, principalement dans les zones encore peu denses. Il existe de nombreux capillaires congestifs, souvent très dilatés, et leur nombre confère parfois à la sclérose un aspect angiomateux.

2/ Les alvéoles pulmonaires sont assez régulièrement diminuées de volume, et ceci d'autant plus que la sclérose est plus importante. Ils sont fréquemment tapissés d'un épithélium en métaplasie cubo-cylindrique, souvent très épais, ailleurs au contraire adoptant une disposition endothélioforme. Cet épithélium a parfois une architecture pseudo malpighienne, avec des noyaux assez nombreux, stratifiés mais les limites cellulaires sont toujours imprécises, donnant aux bordures un aspect parfois symplasmique. Ces revêtements desquament très souvent, laissant les lumières directement limitées par des fibres collagènes ou plus souvent élastiques.

Notons enfin dans l'ensemble du poumon des phénomènes d'alvéolite hémorragique diffus et souvent très importants. Presque partout les alvéoles sont encombrés d'hématies, de macrophages, de volumineux plasmodies, de débris de desquamation obstruant parfois totalement la lumière.

3 / Les colorations des lipides

Les coupes colorées par l'Oil Red o, sont toujours les plus démonstratives.

Les divers prélèvements examinés sont tous à des degrés divers, riches en substances lipidiques.

Il existe tout d'abord une alveolite lipo-phagique assez importante. On note également, lorsque les alvéoles sont encombrés de débris cellulaires divers, la présence dans la lumière de substance extra-cellulaire prenant plus ou moins la coloration des graisses.

Les bordures alvéolaires se colorent très peu ou pas avec l'Oil Red à l'inverse de ce qui avait pu être observé dans d'autres cas. Notons à ce propos que si le revêtement est fréquemment en métaplasie cubique, nulle part il n'a été vu de "membrane hyaline".

Les cloisons alvéolaires épaissies par le processus de pneumonie réticulée hypertrophique, sont également riches en lipides.

A ce niveau, les corps gras se présentent d'une part sous forme de flaques assez volumineuses, d'autre part sous forme de très fines gouttelettes orientées linéairement au sein de formations fibrillaires.

La plupart de ces fibres sont de nature élastique, mais quelques-unes semblent réellement de nature collagène. En effet les fibres dans lesquelles nous retrouvons des enclaves lipidiques sont relativement nombreuses, alors que l'hyperélastose est modérée dans ce cas. D'autre part sur le plan morpho-

logique, il s'agit souvent de fibres ayant toute l'apparence du collagène.

Nous avons retrouvé également au sein des cloisons alvéolaires la présence de lipides intra-cellulaires. Il s'agit parfois de cellules indifférenciées de nature histiocytaire, parfois de cellules fusiformes d'allure fibroblastique.

Les colorations par le Noir Soudan B d'interprétation plus délicate, nous ont donné des résultats tout à fait comparables.

Celles par le Bleu de Nil ont montré, la présence de graisses neutres et de corps gras à fonctions acidiques libres, sans systématisation particulière pour l'un ou l'autre type. Il faut noter toutefois qu'au niveau des plus fines gouttelettes inter-fibrillaires, la teinte exacte de la coloration est difficile à déterminer.

o

Observation n°4 - Martine L...

A - Vérification anatomique.

A l'ouverture du thorax, il n'existe ni épanchement pleural, ni symphyse. Les poumons ont une couleur violette, presque noire et leur consistance est d'une dureté presque ligneuse. Ils sont denses, hépatisés, et plongent lorsqu'on les met à la surface de l'eau.

A la coupe, leur aspect non homogène comporte des zones blanchâtres encerclant de petites plages rouge-violacées et par endroit des bulles dont la dimension n'excède pas cinq millimètres de diamètre. Il n'existe aucune

image de suppuration. Les ramifications des grosses bronches examinées semblent normales. De même, il n'a pas été noté d'anomalies vasculaires macroscopiques.

Le coeur est d'apparence normale, sans épanchement péricardique.

Le foie et les reins sont congestifs.

B - Histologie

L'étude des coupes, faites à différents niveaux objective un bouleversement complet du tissu pulmonaire par une fibrose interstitielle diffuse et massive qui épaissit les parois alvéolaires. Cette sclérose systématisée est généralisée à l'ensemble du parenchyme; mais les lésions prédominent à proximité des axes broncho-vasculaires alors que les territoires les moins remaniés sont toujours périphériques.

1/ Les cloisons alvéolaires

La sclérose est constituée de fibres collagènes disposées en trousseaux compacts en certains endroits, ailleurs en faisceaux plus minces dans une substance fondamentale parfois oedémateuse et très souvent hémorragique.

Dans les cloisons où cette collagénisation est la plus dense, les fibres prennent parfois un aspect hyalin assez remarquable, sur lequel nous reviendrons.

L'imprégnation argentique, montre que l'augmentation des fibres collagènes s'accompagne d'une augmentation parallèle des fibres réticuliniques, dont l'aspect ne nous a pas paru anormal tant par leur morphologie que par leur

disposition.

L'étude des fibres élastiques après coloration de Weigert est particulièrement intéressante. D'une part, on observe l'existence d'une hyperélastose considérable, et cette hyperélastose, diffuse à l'ensemble du poumon adopte une topographie particulière. Elle prédomine essentiellement dans des régions, où, soit par distension, soit par réunion de plusieurs cavités alvéolaires se trouve réalisé un petit emphysème. Dans ces régions, les fibres élastiques forment l'essentiel de la paroi, le collagène étant peu abondant à ce niveau.

Les fibres élastiques constituent ici la bordure même de la cavité, tout revêtement ayant disparu.

Il existe, semble-t-il, dans ce cas un balancement entre la quantité de collagène et celle des fibres élastiques. Ce balancement nous a semblé moins net en ce qui concerne les fibres de réticuline, leur densité restant importante même dans les zones très hyperélastosiques.

En outre, on note une dystrophie élastique très nette, marquée par le tronçonnement, et l'épaississement de nombreuses fibres.

La vascularisation, donne à l'ensemble de cette sclérose un aspect particulier, réalisé par une prolifération capillaire extrêmement importante, angiomateuse. Les capillaires généralement très dilatés, peuvent atteindre dix à trente fois le diamètre usuel et sont gorgés de sang.

2/ Les lumières alvéolaires sont d'une manière générale diminuées de volume, ceci en fonction de l'importance même de la sclérose des parois. Par contre dans certaines zones, les alvéoles font place à des cavités plus volumineuses (trois à cinq fois en moyenne) conférant à ce niveau un aspect emphysémateux, qui correspond à une modification un peu particulière de la paroi, comme nous l'avons vu précédemment.

La bordure des alvéoles est en général modifiée. Dans certains cas il s'agit d'une absence totale de revêtement, et l'alvéole est directement limité par les trousseaux collagènes, volontiers hyalinisés, ou par des faisceaux élastiques. Ailleurs il existe un revêtement et celui-ci peut être de deux types, qui souvent coexistent :

- un épithélium en métaplasie cubique
- une "membrane hyaline"

- Le premier extrêmement fréquent, se rencontre dans la plupart des alvéoles diminués de volume, il est souvent incomplet et desquame plus ou moins dans la lumière.

- La seconde est relativement rare. Bien que ces membranes paraissent abondantes à un examen superficiel, on constate qu'il s'agit en réalité d'un faux aspect dû à une hyalinisation du collagène, qui souvent borde directement la lumière. Ce fait est encore plus net dans certaines cloisons où l'on voit une hyalinose complète inter-alvéolo-capillaire.

Néanmoins certains alvéoles ou canaux alvéolaires possèdent de vraies "membranes hyalines" ou plus exactement sont tapissés d'un dépôt,

coloré en rose pâle par l'éosine, en violet par le trichrome de Masson, prenant peu ou pas le réactif de Schiff, pas du tout le bleu Alcian. Les colorations plus spéciales y mettent en évidence des graisses. Enfin ils contiennent quelques débris cellulaires nécrotiques, nous reviendrons sur ce point dans la discussion.

La lumière alvéolaire renferme de nombreux éléments cellulaires desquamés, des macrophages, de nombreux plasmodés plurinucléés, mais surtout sont observées de vastes nappes d'alvéolite hémorragique sans contours nets ni distribution bien précise.

3 / Les colorations des lipides, nous ont montré les faits suivants :

- La présence d'une alvéolite lipophagique modérée.
- De plus, les "membranes hyalines" prennent assez violemment, mais avec certaines nuances tinctoriales les colorants des graisses.
- Ces "membranes hyalines" tapissent les parois alvéolaires passant parfois au-dessus d'un épithélium en métaplasie cubique, et jamais en dessous, se distinguant ainsi formellement de la hyalinose partielle du collagène de la cloison, qui par ailleurs n'est absolument pas colorée par l'Oil Red.
- Un certain nombre de formations fibrillaires contiennent en grande abondance de très fines gouttelettes lipidiques.
- Mais il existe surtout un très grand nombre de fibres, en particulier dans les zones hyperélastosiques, qui se teignent diffusé-

ment par l'Oil Red et le Noir Soudan B.

Les colorations par le Bleu de Nil montrent la présence de graisses neutres et de corps gras à fonctions acidiques libres, sans systématisation particulière.

Observation n°5 - Sylvie L...

A - Vérification anatomique

- Les diverses malformations, décrites dans l'observation clinique, ont été retrouvées.

- A l'ouverture du thorax, il n'existait pas d'épanchement pleural.

- Les poumons sont assez denses, la lobulation du poumon gauche est anormale, avec une scissure supplémentaire. La dissection met en évidence un enduit purulent dans les bronches.

- Le coeur ne présente pas de malformation.

B - Histologie

Les poumons dans leur ensemble ont un aspect immature. Si quelques territoires ont un développement alvéolaire complet, la plus grande partie du parenchyme pulmonaire est constitué d'un mésenchyme relativement indifférencié au sein duquel les fontes aériennes sont encore assez rares.

Les axes broncho-vasculaires semblent avoir un développement normal, les capillaires sanguins sont nombreux et volontiers congestifs.

1 / Dans les parois, la coloration de Weigert montre une faible proportion de fibres élastiques, que l'on retrouve essentiellement en bordure des canaux alvéolaires, sans caractère particulier.

L'imprégnation argentique par la méthode de Vilder n'apporte aucun élément nouveau, sinon la relative rareté des fibres réticuliniques, au sein de ce mésenchyme peu différencié.

2 / Les fentes aériennes sont tapissées de très nombreuses "membranes hyalines". Ces membranes assez épaisses recouvrent généralement la paroi en totalité. Elles se colorent en rose par l'éosine, en bleu-violet par le trichrome de Masson, en rose pâle par la coloration de Mac Manus.

Par ailleurs et surtout, il existe des lésions très importantes de broncho-pneumonie suppurée ; des territoires étendus sont le siège d'alvéolites leucocytaires et purulentes, avec altérations bronchiolaires.

3 / Les colorants des lipides se fixent assez intensément sur les "membranes hyalines" qui prennent une teinte variant du rouge-brun au rouge-orangé très vif avec l'Oil Red o.

Par ailleurs on retrouve quelques rares lipophages dans les alvéoles.

Dans le tissu interstitiel, n'existe pratiquement aucune trace de lipide.

CHAPITRE VII

-:-

ETUDE GENERALE

-:-

Les quatre cas de sclérose pulmonaire que nous rapportons ici, nous paraissent présenter un certain nombre de points communs tant sur le plan clinique qu'anatomique.

A - Sur le plan clinique : il n'est pas dans notre propos de le détailler ici, rappelons seulement qu'il s'est agi dans les quatre cas d'une affection d'évolution inexorablement mortelle, en quatre mois (obs.n°3), en 1 an (obs.n°1 et 2) en 3 ans et demi (obs. n°4). Chaque fois le tableau clinique se résume à une insuffisance respiratoire progressive avec défaillance cardiaque terminale sans aucun autre signe de localisation, sauf dans un cas (obs.n°2) où l'évolution fut émaillée d'épisodes articulaires fluxionnaires, douloureux et fébriles simulant un rhumatisme articulaire aigu.

Signalons enfin que chez aucun de ces malades une étiologie précise n'a pu être découverte à ce syndrome malgré des investigations cliniques et biologiques approfondies.

B - Lors de la vérification, il n'existait jamais d'adhérence, ni d'épanchement pleural.

La surface des poumons était de coloration normale ou rouge sombre avec parfois un aspect marbré. Cette surface était généralement lisse, sauf dans un cas où de profonds sillons la ravinaient conférant au poumon un aspect cérébriforme particulier (obs. n°4). Dans tous les cas le parenchyme était très densifié, d'une dureté presque ligneuse, et ne se maintenait pas à la surface de l'eau.

C - Histologie

1 / Technique

Nous avons systématiquement fait des coupes à la congélation à différents niveaux des poumons étudiés, puis nous avons inclus les blocs restants dans la paraffine.

A partir de chaque bloc d'inclusion, ont été effectuées les colorations suivantes :

- Hématéine - erythrosine (H.E.)
- Trichrome de Masson (T)
- Imprégnation argentique de la reticuline par la méthode de VILDER (V)
- Fuchsine-Résorcine de Weigert pour les fibres élastiques (W)
- Mac Manus (P.A.S.)
- Bleu Alcian (B.A.)

Sur les coupes à congélation :

- Oil Red o en solution isopropylique (O.R.)
- Noir Soudan B (N.S.)

Ces deux colorants mettent en évidence tous les lipides à l'état liquide.

- Sulfate de Bleu de Nil (B.N)
- colorant les graisses neutres en rose, et les

corps gras à fonction acide libre en bleu, d'après CAIN.

A l'usage, des deux colorants N.S. et O.R. nous avons surtout retenu le deuxième. En effet les lames colorées par le Noir Soudan sont quelquefois difficiles à interpréter, du fait de la présence dans le poumon d'autres pigments noirs, tels que l'antracose et le pigment formolique.

2 / Résultats

Nous avons dans l'ensemble retrouvé des lésions superposables à quelques nuances près.

D'une manière générale, ces poumons sont frappés d'un processus de sclérose systématisée et diffuse à l'ensemble du parenchyme. Il existe de plus ou moins grandes variations dans l'intensité de cette fibrose, d'un poumon à l'autre, et à l'intérieur d'un même poumon. Dans certaines zones, l'épaississement des cloisons alvéolaires est si considérable qu'il prend un aspect dystrophique ou mutilant, ailleurs le parenchyme est subnormal et seule une étude attentive montre une discrète fibrose. Ces variations dans l'intensité des lésions ne sont pas distribuées anarchiquement. Dans toutes nos observations, nous avons pu constater une prédominance des lésions aux bases et autour des grands axes broncho-vasculaires, alors que les territoires les moins touchés sont toujours périphériques et volontiers apicaux.

a) Dans le détail, cette sclérose est tout d'abord une fibrose collagène (Fig.n°1). C'est en effet essentiellement par une augmentation quantitative des fibres de collagène qu'est

réalisé l'épaississement des cloisons alvéolaires. Ce tissu collagène peut-être plus ou moins dense, plus ou moins "cellulaire", mais il nous a toujours paru normal dans sa constitution, tout au moins par les méthodes d'étude dont nous disposons. Nous avons noté parfois (obs. n°4) une tendance nette à la hyalinisation de la sclérose, aboutissant parfois à une hyaline complète inter-alvéolo-capillaire.

b) Les fibres de réticuline subissent une hyperplasie modérée parallèlement au développement des fibres collagènes, mais leur importance est en général moindre, sauf dans une de nos observations (obs. n°2) où cette hyperplasie est considérable. Leur topographie ne semble répondre à aucune règle déterminée (Fig. n°2).

c) Les fibres élastiques sont dans tous les cas très modifiées. Il s'agit de modifications à la fois quantitatives, qualitatives et topographiques.

Quantitativement, nous avons toujours retrouvé, même dans les régions relativement peu scléreuses, une hyperélastose nette.

Qualitativement, ces fibres apparaissent presque partout dystrophiques, segmentées en tronçons souvent très courts, épaissies considérablement, atteignant parfois vingt fois le diamètre normal, dissociées quelquefois à leurs extrémités ou pelotonnées sur elles-mêmes. Sur toutes les coupes étudiées, il nous a été permis de voir de volumineuses fibres élastiques bordant directement les lumières alvéolaires. Nous pensons qu'il s'agit d'un artéfact dû, soit à la desquama-

tion d'un revêtement alvéolaire en métaplasie cubique, soit à une incidence tangentielle de la coupe (Fig.n°4).

Enfin nous n'avons rencontré nulle part des images d'élastophagie.

Dans son ensemble la disposition de cette hyperélastose ne suit pas celle de la sclérose collagène. Il nous a même semblé qu'il existait dans certains cas (obs. n°4) une sorte de balancement dans la répartition de ces deux variétés de fibres et que là où prédomine l'élastine, le collagène est moins abondant.

d) La vascularisation de la sclérose est toujours très importante, surtout dans les cloisons où le collagène n'est pas excessivement dense. Il existe presque partout une prolifération intense des capillaires généralement extrêmement dilatés, béants, gorgés de sang, donnant à cette fibrose un aspect angioneux. Ce phénomène nous a paru d'importance primordiale (Fig. n°2).

e) Les alvéoles sont tels qu'on a l'habitude de les voir dans toute pneumonie réticulée hypertrophique. C'est dire qu'ils sont dans leur ensemble diminués de volume et que leur diamètre est inversement proportionnel à celui des cloisons alvéolaires.

Leur bordure peut-être démunie de tout revêtement et constituée directement par des fibres collagènes ou élastiques, nous avons vu précédemment comment il nous semblait possible d'interpréter ce fait.

- Dans de nombreux cas les alvéoles sont bordés d'un épithélium en métaplasie cubique ou cubo-cylindrique, ceci se rencontre habi-

tuellement dans toute pneumonie réticulée hypertrophique (Fig. 1 et 3).

- Enfin plus intéressante et plus spéciale est la présence de formations dites "membranes hyalines", rencontrées deux fois sur quatre (obs. 1 et 4). Ces membranes que nous avons qualifié de hyaline pour respecter l'usage établi nous semblent se distinguer formellement de la véritable transformation hyaline du collagène, telle que nous avons pu l'observer dans une de nos observations (n°4). Elles n'en possèdent ni la structure histologique, ni les affinités tinctoriales. Ces membranes se présentent sous l'aspect d'un "enduit" plus ou moins épais tapissant parfois complètement, plus souvent partiellement l'alvéole ou le canal alvéolaire. Elles peuvent être parfaitement appliquées contre la paroi, ou se décoller segmentairement ou en totalité. Ces membranes peuvent coexister avec un épithélium en métaplasie cubique, elles peuvent passer au-dessus, mais ne s'interposent jamais entre un tel épithélium et la cloison proprement dite.

Sur les techniques habituelles, elles apparaissent colorées en rose pâle par l'éosine, en violacé par le trichrome de Masson. Elles prennent très faiblement et inégalement le P.A.S., pas du tout le Bleu Alcian. A un examen attentif, elles ne semblent pas homogènes, elles ont souvent un aspect granuleux. On peut y retrouver quelques débris cellulaires épars et quelquefois même de minuscules fragments argentaffines, sans doute d'origine réticulinique. Enfin, il faut signaler la richesse habituelle des "membranes hyalines" en substances lipidiques, nous reviendrons sur ce sujet (Fig. n°8).

Le parenchyme pulmonaire, outre les lésions décrites est le siège de phénomènes d'alvéolite souvent importants. Il existe de larges plages d'alvéolite hémorragique sans topographie bien précise et sans limites nettes. On trouve également des plages d'alvéolites fibrino-leucocytaire et surtout macrophagique. Dans tous les cas, mais surtout dans les observations 1 et 2 existait une alvéolite lipophagique, bien mise en évidence par les coupes à congélation.

Enfin un trait un peu plus particulier est la présence fréquente de volumineux plasmodies intra-alvéolaires (obs. n°1, 3 et 4). Ces éléments souvent très volumineux, possèdent de multiples noyaux généralement groupés au centre (Fig. n°1).

f) Les colorants des lipides

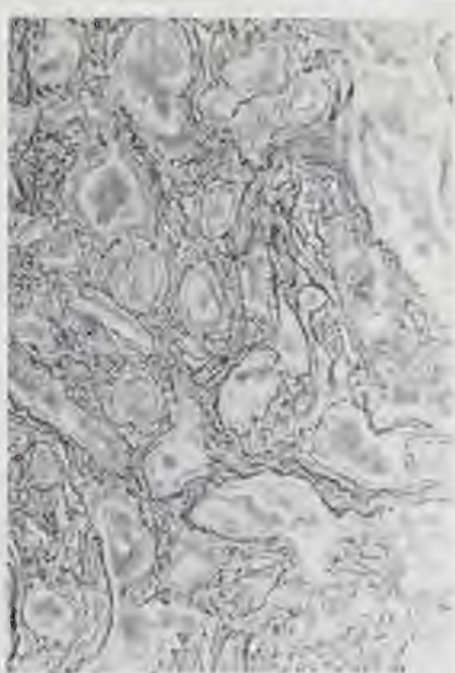
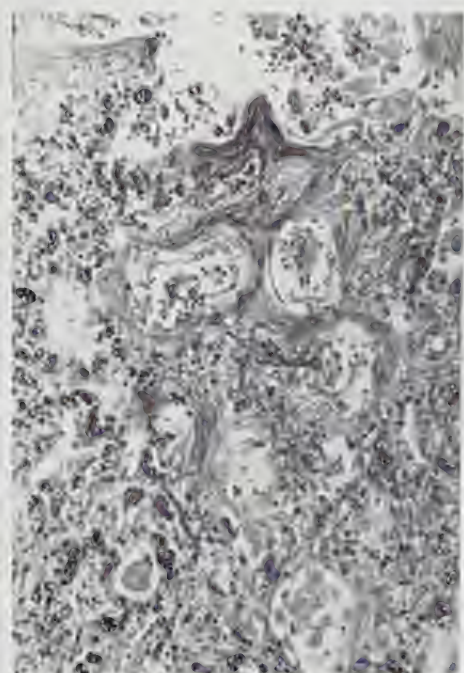
- Les lipides intra-alvéolaires existent essentiellement sous deux formes :

. D'une part, il s'agit d'une alvéolite lipophagique de distribution assez irrégulière, groupée en petits foyers, rencontrés le plus souvent dans les zones de sclérose modérée (Fig. n°6 et 7).

. D'autre part et ce fait a plus longuement retenu notre attention, les soi-disant "membranes hyalines" ont une affinité particulière pour les colorants des lipides (Fig. n°8).

La teinte obtenue est généralement un peu différente de celle des lipophages. C'est ainsi que le Noir Soudan B les colore en gris-bleu plus ou moins sombre au lieu d'un noir franc, l'Oil Red, en brun marron au lieu d'un rouge éclatant. Les couleurs sont

<u>Figure n° 1</u> Sclérose collagène, hypervascularisée et revêtement alvéolaire en métaplasie cubique. Présence de plasmodes intra-alvéolaires (Observation n° 4 Trichrome Masson)	<u>Figure n° 2</u> Hyperplasie des fibres réticuliniques, avec vascularisation importante prenant un aspect angiomateux, des cloisons alvéolaires (Observation n° 2 Vilder)
<u>Figure n° 3</u> Hyperplasie modérée de la charpente réticulinique soulignant les revêtements alvéolaires en métaplasie cylindrique (Observation n° 4 Vilder)	<u>Figure n° 4</u> Hyperplasie et dystrophie élastiques : les fibres sont situées directement en bordure des cavités alvéolaires (Observation n° 4 Congélation Weigert)





toujours moins vives, moins pures, et nous pensons que ce phénomène est dû à la pluralité des substances contenues dans ces dépôts membraneux plus qu'à une structure particulière des lipides.

- Les cloisons alvéolaires épaissies et scléreuses, sont inégalement riches en lipides, et nous les retrouvons sous les deux grandes formes, intra et extra-cellulaires.

- Les lipides intra-cellulaires sont représentés par des histiocytes chargés de graisses, beaucoup plus rarement des fibroblastes contenant de fines enclaves colorées en rouge par l'Oil Red. Les lipophages sont parfois situés en plein tissu interstitiel, parfois au milieu de minuscules cavités avec quelques débris épithéliaux, vestiges d'un alvéole complètement étouffé par le processus sclérogène.

- Le plus souvent nous avons à faire à des lipides extra-cellulaires. Ceux-ci sont répartis de deux manières possibles :

. D'une part il existe dans l'interstitium des dépôts de corps gras plus ou moins importants, de fines gouttelettes parfois, des flaques assez volumineuses ailleurs, disposées sans topographie particulière.

. D'autre part, nous trouvons des graisses dont la répartition contracte des rapports étroits avec les formations fibrillaires. En effet, nous avons vu en étudiant nos quatre observations :

- que certaines fibres renferment entre leurs fibrilles de très fines gouttelettes soudanophiles, disposées linéairement adoptant

une disposition moniliforme (obs. n°3).

- que d'autres fibres au contraire prennent diffusément les colorants des lipides, et de manière assez intense apparaissant rouge-orangé après Oil Red.

Il était des plus importants de préciser la nature exacte de ces formations fibrillaires, et l'intrication des fibres élastiques et collagènes rendait cette tentative difficile.

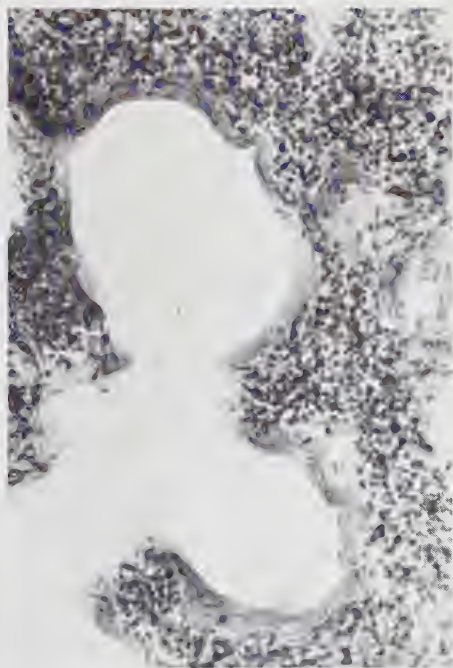
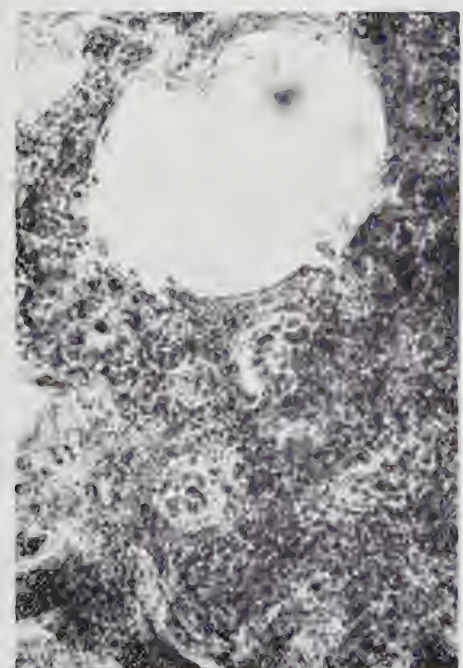
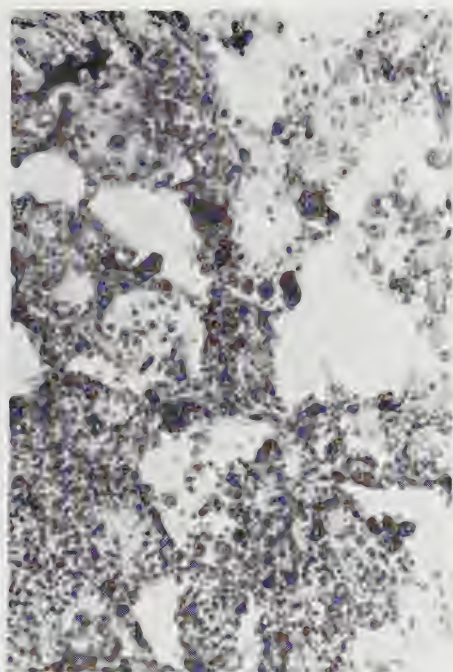
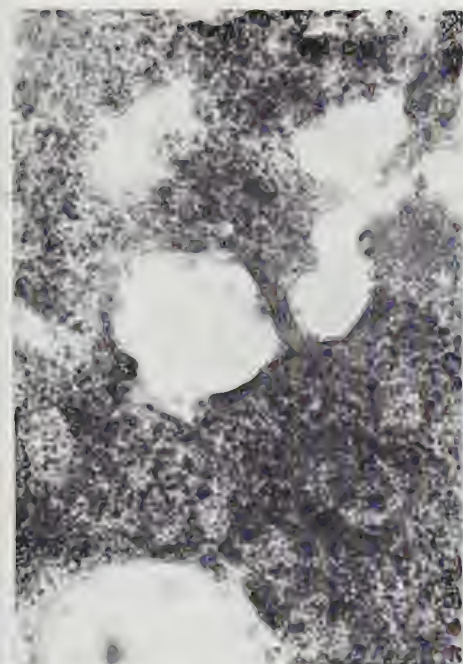
Cependant, en faisant sur le même bloc trois coupes à congélation sériees et colorées, l'une par l'Oil Red, une autre par le Weigert et la troisième par une combinaison Oil Red-Weigert (+) et en examinant plusieurs blocs de chaque observation, nous avons pu acquérir la conviction, que les fibres colorées uniformément en rouge par l'Oil Red sont de nature élastique. Les territoires hyperélastosiques contiennent de volumineuses fibres élastiques dystrophiques, anormalement riches en lipides. Le fait est particulièrement net pour les forts trousseaux qui souvent bordent directement les lumières alvéolaires (Fig. n°5 et 6).

(+) Nous tenons à remercier tout particulièrement le Dr. GANTER qui nous a aidé de ses conseils et qui a bien voulu non seulement examiner nos préparations, mais aussi contrôler certaines de nos conclusions en pratiquant lui-même quelques-unes des colorations électives.

Cet aspect est rencontré avec une grande fréquence dans notre observation n°4, il existe à des degrés divers dans les cas 1 et 2, exceptionnellement dans le cas n°3. Il y aura lieu de discuter ce phénomène.

Ainsi, nous trouvons des lipides dans les lumières alvéolaires et dans les cloisons. Au niveau de ces dernières les gouttelettes apparaissent, tantôt intra-cellulaires, tantôt libres au contact immédiat de formations brillantes dont la nature n'était pas évidente à première vue. L'examen, après colorations spécifiques, permet de conclure qu'il s'agit de fibres élastiques, alors qu'il ne semble pas que les fibres de collagène contiennent des lipides.

<u>Figure n° 6</u> Alvéolite lipophagique. Présence de lipides intra-pariétaux. Fibres élastiques dystrophiques colorées par l'Oil Red (Congélation O.R. Préparation identique à la précédente)	<u>Figure n° 5</u> Les fibres élastiques bordant directement les canaux alvéolaires, sont colorés par l'Oil Red (Même série de coupes que la Figure n° 4. Congélation O.R.)
<u>Figure n° 8</u> "Membrane hyaline" en bordure d'un canal alvéolaire, prenant fortement les colorants des lipides (Observation n° 4 Congélation O.R.)	<u>Figure n° 7</u> Alvéolite lipophagique et lipides intra-pariétaux (Observation n° 3 . Congélation O.R.)





CHAPITRE VIII

--

DISCUSSION

--

De nos constatations dont la plupart ne sont pas originales, quelques-unes nous ont paru particulièrement intéressantes et nous voudrions maintenant envisager les différents problèmes que certaines d'entre elles peuvent poser.

A - Le contenu alvéolaire

1 / Les lipophages. Nous n'insisterons pas sur ce type d'alvéolite, sinon pour dire qu'elle traduit un défaut d'élimination sans doute en rapport d'une part avec une mauvaise ventilation pulmonaire et d'autre part avec l'épaississement des cloisons gênant la résorption par voie lymphatique.

2 / Les plasmodes. Leur présence est presque constante dans les cas étudiés (obs. n°1, 3 et 4).

Dans le cas n°3, l'enfant M... avait contracté une rougeole quelques jours avant son décès, c'est donc ici une étiologie possible. Mais dans les deux autres observations, les plasmodes avaient la même morphologie et nous n'avons pas retrouvé d'explication satisfaisante de leur présence.

Ils ne renferment aucune inclusion visible au microscope optique : ils ne contiennent ni lipides, ni formations cristallines, ni inclusions élastiques, telles que SORS en signalait. Certains de ces plasmodes représentent peut-être une desquamation du revêtement alvéolaire avec nécrose partielle des éléments cellulaires, et seraient alors un élément prémonitoire aux "membranes hyalines".

3 / Les "membranes hyalines"

On sait maintenant qu'il ne s'agit pas d'une "hyaline" véritable, due à une modification des fibres collagènes, mais d'une substance assez hétérogène, contenant de la fibrine et des débris cellulaires.

La présence de fibrine a été démontrée par de nombreux travaux utilisant des techniques variées. Citons ceux de GITLIN et CRAIG, qui étudièrent les "membranes hyalines" par microscopie en fluorescence (1956) et ceux de Van BREEMEN, NEUSTEIN et BRUNS (1957) en microscopie électronique. LIEBERMAN, en outre (1959) pense qu'il existe dans les cas de membrane hyaline, une diminution de l'activité fibrinolytique du tissu pulmonaire.

Outre celles rencontrées dans deux de nos cas de sclérose pulmonaire primitive, nous avons étudié à titre de comparaison les membranes hyalines retrouvées chez un nourrisson de cinq semaines, n'ayant pas de sclérose pulmonaire, décédé d'un syndrome malformatif complexe. Ces membranes étaient extrêmement nombreuses, développées dans un parenchyme pulmonaire immature, tel qu'on en rencontre chez les prématurés. Leur abondance mise à part, nous avons trouvé à ces membranes, une structure et des affinités tinctoriales tout

à fait comparables à celles que nous avons décrites précédemment. Elles sont toutefois un peu moins riche en débris cellulaires que les autres.

Le fait que les membranes soient riches en substances lipidiques n'est pas pour nous étonner. Il paraît bien en effet s'agir de produits de nécrose de la paroi alvéolaire englobés dans une substance complexe contenant une certaine quantité de fibrine.

Plusieurs hypothèses, au moins deux, nous semblent pouvoir expliquer la présence de lipides dans ces formations :

- soit qu'ils proviennent de lipides intra-alvéolaires adsorbés et inclus dans les pseudo-membranes
- soit qu'il s'agisse d'une lipophanérèse dégénérative produite "in situ" par la désintégration d'éléments ou de débris cellulaires, inclus dans les membranes.

Prendre position sur ce sujet, serait prendre position sur l'origine même des membranes. Néanmoins il nous a semblé que leur richesse en lipides, jointe à l'abondance des débris cellulaires que nous y avons rencontré étaient plus en faveur de l'opinion qui met l'accent sur les phénomènes nécrotiques pariétaux que de celle qui accuse avant tout une exsudation plasmatique.

Quoiqu'il en soit, toutes les "membranes hyalines" que nous avons pu observer tant dans nos deux cas de sclérose pulmonaire (obs. n°1 et 4) que chez le nouveau-né, apparaissent riches en graisses. Mieux, dans un

cas (obs. n°2) nous n'avions pas vu de membrane sur les colorations standards, alors que les colorants des lipides en mirent en évidence quelques-unes.

B - La sclérose

L'hypothèse qui avait motivé au départ nos recherches était la suivante :

Une sclérose d'origine indéterminée provoque un épaississement des cloisons alvéolaires. Cet épaississement entraîne un trouble de la lipodiérèse, aboutissant à une rétention de substances lipidiques dans les alvéoles puis dans les cloisons, rétention susceptible d'augmenter et d'entretenir le processus sclérogène.

En aucun cas nous ne pensions qu'il pouvait s'agir là du "primum movens" de la sclérose, mais simplement d'un mécanisme local assurant l'auto-entretien et surtout l'extension de l'affection.

Dans nos diverses observations nous avons mis en évidence,

- d'une part des troubles de la lipodiérèse se manifestant par :

- une alvéolite lipophagique
- des lipides figurés dans la cloison

- d'autre part une sclérose des cloisons alvéolaires comportant à des degrés divers :

- une hypervascularisation
- une hypercollagénose
- une hyperélastose

Pour que l'hypothèse formulée en tête de ce

travail puisse sembler un tant soit peu valable, il était indispensable de trouver des rapports entre les lipides et les éléments collagènes ou élastiques de la sclérose.

1/ Rapports entre les lipides et le tissu collagène

a) Il faut insister tout d'abord sur certaines difficultés d'interprétation. En de nombreux points on retrouve en effet des lipophages dans les cloisons, et assez souvent il est impossible de savoir si cette image correspond réellement à une invasion lipophagique pariétale ou simplement à une rétraction d'alvéoles contenant encore des lipophages.

En dehors des lipophages la présence et surtout le siège exact des gouttelettes lipidiques est difficile à préciser.

b) Toutefois certaines zones de sclérose collagène contiennent indiscutablement des lipides, mais ce phénomène reste relativement rare et ces lipides sont toujours présents en quantité minime.

Quoiqu'il en soit leur présence à ce niveau est un fait anormal.

c) Nous avons cherché à préciser si la présence de lipides au contact de fibres collagènes est en rapport avec des aspects morphologiques ou évolutifs particuliers de la sclérose :

1- Avec l'intensité des lésions :

- dans les zones où la sclérose collagène est réduite au minimum, les lipides sont très peu abondants.

- dans les zones où, au contraire, le collagène est très abondant on ne trouve que peu ou pas de corps gras

- dans les zones de sclérose collagène modérée nous avons eu des résultats assez divergents et ceci, non seulement d'un poumon à l'autre ou d'une observation à l'autre, mais également à l'intérieur d'un même poumon.

Ces résultats n'apportent pas vraiment d'élément positif en faveur de notre hypothèse, car nous avons pensé trouver :

- dans les régions peu scléreuses, une teneur faible en substances lipidiques

- dans les régions très scléreuses, l'absence ou une très faible quantité de graisses

- dans les régions de sclérose modérée une forte concentration de corps gras.

Ce fait que les deux premières propositions se vérifient est insuffisant, à notre sens, en l'absence de la troisième.

β - Avec la variété anatomique des lésions :
Nous n'avons pas trouvé de différence sensible selon :

- qu'il s'agit d'une sclérose très dense ou au contraire oedémateuse

- qu'elle soit hypervascularisée ou non.

γ - Avec la durée clinique de l'affection

Paradoxalement, la sclérose collagène ne semble pas plus importante chez le sujet dont la maladie a duré trois ans et demi que chez celui dont elle a duré quatre mois. La distri-

bution et l'aspect général de cette fibrose est tout à fait comparable.

La durée d'évolution ne semble pas avoir non plus d'incidence sur la richesse et la répartition des lipides au contact du collagène.

2 /- Rapports entre les lipides et les fibres élastiques

Lorsque nous comparons les colorations usuelles des fibres élastiques, faites sur nos différents cas de sclérose pulmonaire primitive, nous avons l'impression que les modifications, hyperélastose, dystrophie, sont semblables à quelques nuances près.

Par ailleurs nous avons vu que dans la plupart des cas (trois sur quatre), il existe outre les dépôts lipidiques intra-cellulaires, un nombre variable de formations fibrillaires colorées par l'Oil Red et le Noir Soudan. Grâce à des coupes sériees, associant Oil Red et Fuchsine-résorcine de Weigert nous avons conclu que ces fibres sont indiscutablement des fibres élastiques dystrophiques.

Certains auteurs pensent que les fibres élastiques proviennent peut-être de fibres collagènes altérées et englobées de mucopolysaccharides. On sait par ailleurs que les fibres élastiques normales contiennent certes des graisses, mais en quantité trop faible pour que ces fibres à l'état normal aient les affinités tinctoriales des lipides. Nous l'avons vérifié sur des coupes où les fibres élastiques étaient normales et sur un poumon de nouveau-né qui ne présentait ni sclérose, ni dystrophie élastique.

Par conséquent le fait que des fibres élastiques soient colorées par l'Oil Red montre :

- qu'elles sont anormales
- que les lipides jouent peut-être un rôle dans leur apparition

En reprenant nos quatre observations nous nous sommes aperçu qu'il existe un rapport entre la teneur en lipides des fibres élastiques dystrophiques et la durée de la maladie :

Si nous les classons par longueur d'évolution croissante , nous constatons le phénomène suivant :

- Observation n°3 : durée d'évolution 4 mois. Les fibres élastiques, même dystrophiques ne prennent pratiquement pas l'Oil Red. Tout au plus peut-on retrouver quelques fines gouttelettes lipidiques inter-fibrillaires.

- Observations n°1 et 2 : durée d'évolution 1 an environ.

On trouve ici de nombreuses fibres élastiques riches en lipides. Ces fibres prennent souvent le colorant de manière uniforme et contiennent en outre de fines gouttelettes soudanophiles interfibrillaires.

- Observation n°4 : durée d'évolution 3 ans et demi.

Dans ce cas, la quasi totalité des fibres élastiques se colorent en rouge par l'Oil Red, en noir par le Soudan. Ces colorations sont franches dessinant parfaitement le réseau élastique.

Nous voyons donc que la quantité de lipides renfermée par les fibres élastiques augmente avec la durée d'évolution de la sclérose.

En conclusion

Si notre hypothèse de départ n'est pas entièrement vérifiée, si bien des travaux seront encore nécessaires pour élucider le mécanisme exact de l'extension progressive de certaines scléroses systématisées, il semble que nous soyons en droit d'affirmer que la sclérose élastigène si fréquente dans les poumons pathologiques est, au moins partiellement, en rapport avec une surcharge lipidique de la paroi alvéolaire.

CONCLUSIONS

-:-

De l'étude clinique et anatomique de quatre cas de sclérose pulmonaire primitive, nous parvenons aux conclusions suivantes:

1°- Il existe une grande similitude entre les lésions des scléroses pulmonaires primitives, quelle que soit la durée de leur évolution.

2°- La sclérose dans ces affections, outre le fait qu'elle reste toujours systématisée, présente deux caractères majeurs :

- l'hypervascularisation
- l'hyperélastose et la dystrophie élastique

caractères que l'on retrouve d'ailleurs à des degrés variables dans les diverses scléroses pulmonaires primitives ou secondaires.

3°- Les "membranes hyalines" rencontrées dans ces scléroses pulmonaires primitives, de même que les membranes néo-natales, ne sont pas constituées de "hyaline" au sens histologique du terme, mais d'éléments hétérogènes, de débris cellulaires nécrotiques inclus dans une substance plus ou moins riche en fibrine. Ces éléments en voie de nécrose expliquent parfaitement la richesse souvent importante des membranes en lipides.

4°- Il ne nous est pas permis d'affirmer que les troubles de la lipodiérèse et la rétention intra-mésenchymateuse de lipides soient un facteur d'auto-entretien de la sclérose collagène, hypothèse que nous avons émise au départ.

5°- Par contre, la dystrophie élastique est indiscutablement caractérisée par le fait que sa teneur en lipides croît en fonction de la durée d'évolution de l'affection. Nous pensons que la surcharge lipidique peut être une des causes du développement exagéré et de la dystrophie des fibres élastiques.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : J. DELARUE

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- 1 - AMSELLEM (H.)
Contribution à l'étude des scléroses
pulmonaires.
Thèse Paris 1962
- 2 - BINET (L.), ROGER (H.) et VERNE (J.)
Le processus histologique de la lipo-
diérèse.
C.R. Soc. Biol. mai 1923
- 3 - BLANC (W.)
Syndromes nouveaux de pathologie adi-
peuse.
Masson édit. 1951
- 4 - BROUET (G.), CHRETIEN (J.), LIOT (F.),
ORTHOLAN (J.) et Le MEUR (C.)
Insuffisance respiratoire primitive
apparentée au syndrome d'Hamman et
Rich.
Journ. Franç. Med. Chir. Thor. 1958,
12, 273
- 5 - DELARUE (J.) et LUDWIG (F.)
Les stéatoses pulmonaires endogènes.
Journ. Franç. de Med. et Chir. Thor.
1951, n°5

- 6 - DELARUE (J.) et LUDWIG (F)
Histo-topographie de la lipase du
poumon. Sa signification pour l'étude
de la lipodiérèse.
Presse Méd. 1952, 82, 1739
- 7 - DONOHUE (W.L.), LASKI (B.), UCHIDA (I.)
et MUNN (J.D.)
Familial fibrocystic pulmonary dyspla-
sia and its relation to the Hammam-
Rich syndrome.
Pediatrics, 24, 786, 1959
- 8 - GANTER(P.)
Renseignements fournis par les tech-
niques d'étude des substances hyalines.
Path. Biol. vol.9; n°19-20, p.1927
- 9 - GIROUD(A.) et LELIEVRE (A.)
Eléments d'embryologie.
Le François édit. Paris 1948
- 10 - HAMMAM (L.) et RICH (A.R.)
Int. Clin. ser. 43, 1933, 1, 197
- 11 - HAMMAM (L.) et RICH (A.R.)
Fulminating diffuse interstitiel
fibrosis of the lungs.
Trans. Am. Clin. and Climatol. Assn.
1935
- 12 - HAMMAM (L.) et RICH (A.R.)
Acute diffuse interstitiel fibrosis
of the lungs.
Bull. of Johns Hopkins Hosp. 1944,
124; 177
- 13 - KOURILSKY (R.), DECROIS (G.), VERLEY (J.B.),
VOISIN (G.) et MATOSSY (Y.)
Fibrose interstitielle diffuse primitive.
Journ. Franç. Med. Chir. Thor. 1959,
13, 637

- 14 - LAMY (M.), FREZAL (J.), NEZELOF (Ch.)
et LORTHOLARY (P.)

Fibrose pulmonaire interstitielle diffuse avec manifestations articulaires.
Bull. et Mém. de la Soc. Med. Hôp.
Paris, 9-10, 1960, 310

- 15 - LETULLE

Le poumon.
Maloine édit. 1924

- 16 - LUTEMBACHER (R.)

La membrane hyaline des pneumopathies
rhumatismales.
Pr. Med. 1962, n°30, 1514

- 17 - MARIE (J.), SEE (G.) et SOLET (J.)

Sur une variété de pneumopathie chronique évolutive chez un jeune enfant.
Arch. Franç. Pediat. 14, 799, 1957

- 18 - MARIE (J.), HENNEQUET (A.), HEBERT (S.)
et BOCQUET (L.)

Sur une variété particulière de fibrose pulmonaire subaiguë de l'enfant avec aspect cérébroïde de la surface des poumons.
Sem. Hôp. Paris n°68, 4018, 1957

- 19 - PLAUCHU

Sclérose et réactions tissulaires.
Rey édit. Lyon 1933

- 20 - POLICARD (A.)

Le poumon.
Masson & Co, édit. 1938

- 21 - POLICARD (A.) et GALY

Lés bronches.
Masson & Co édit. 1945

- 22 - POLICARD (A.) et BAUD (C.)
Les structures inframicroscopiques
normales et pathologiques des cellules
et des tissus.
Masson et Cie, édit. 1958
- 23 - POLICARD (A.) et COLLET (A.)
Physiologie du tissu conjonctif normal
et pathologique.
Masson et Cie édit. 1961
- 24 - ROGER (H.) et BINET (L.)
La fonction lipolytique du poumon.
Bull. Acad. Med. 1921
- 25 - ROUJEAU (J.)
Introduction à l'étude anatomique des
scléroses pulmonaires.
Rev. de Tub. et de Pneum. 1961, n°9-10,
967
- 26 - ROUJEAU (J.) et AMSELLEM (H.)
Rôle de certains facteurs dans le dé-
veloppement des scléroses pulmonaires.
Rev. de Tub. et Pneum. 1962, n°1, 13
- 27 - ROUJEAU (J.) et MOREL (R.)
Localisations pulmonaires de la sclérose
tubéreuse de Bourneville.
J. Franç. de Méd. et Chir. Thor.
1961, XV, p.247
- 28 - RUBENS-DUVAL et VILLAUMEY
Histophysiologie du tissu conjonctif.
Actualités biologiques.
Expansion scientifique française 1954
- 29 - SALESSES (A.)
Contribution à l'étude de la lipodière
chez l'homme par l'étude comparée
de la lipémie et de la ventilation
pulmonaire. Thèse Méd. Paris 1961

30- SCADDING (J.G.)

Pulmonary fibrosis and collagen diseases of the Lungs.

Brit. Jr. of Radiol. 1956, 29, 633

31- SORS (Ch.)

La sclérose pulmonaire élastosique primitive.

Rev. de Tub. et Pneum. 1959, 12, 1109

32- VERNE (J.), BINET (L.) et PARROT

Etude expérimentale de la stéatose pulmonaire.

Ann. Ana. Path. 1938, n°8, p.867

33- VIC-DUPONT, POCIDALO et BOUVEL

Les blocs alvéolo-capillaires.

Pres. Méd. 1961, n°49, 2205

34 - WALFORD (R.L.) et KAPLAN (L.)

Pulmonary fibrosis and giant cell reaction with altered elastic tissue

A.M.A. Arch. Path. 1957, 63, 75

TABLE DES MATIERES

.. :-

	Pages
- Introduction	19
.. Chapitre I - La structure mé- senchymateuse du poumon	22
- Chapitre II - Les scléroses génératrices	38
- Chapitre III - Les différents ty- pes de scléroses pulmonaires	44
- Chapitre IV - Sclérose et trou- ble de la lipodièrese	68
- Chapitre V - Observations cli- niques	75
.. Chapitre VI - Etude anatomique	104
- Chapitre VII - Etude générale	127
- Chapitre VIII- Discussion	143
- Conclusions	152
- Bibliographie	154

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

